

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫЕ С  
ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 И ТЯЖЕСТЬЮ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19**

**ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.**

**Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь**

**(Опубликовано: *Здравоохранение. HEALTHCARE*. 2022; 4: 20-30.)**

Резюме

В статье на основании современных литературных данных приводится комплексный анализ роли генетических факторов человека в реализации восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести клинических проявлений COVID-19. Постоянно накапливающиеся новейшие научные данные доказывают участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития инфекции SARS-CoV-2, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии персонификации проводимой диагностики и лечения COVID-19. Проблема изучения генетических маркеров при COVID-19 охватывает широкие области знаний от скрининга, стратификации рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни, идентификация фенотипов с особенностями течения заболевания, что позволит оптимизировать лечение пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с позиций персонифицированной терапии. Полученные научные данные свидетельствуют о том, что клинико-генетический подход позволяет приблизиться к более глубокому пониманию биологической сущности заболевания, характеризующейся высокой степенью гетерогенности клинической картины от легких (амбулаторных) форм до тяжелейших проявлений COVID-19, заканчивающихся летальными исходами. Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризуемой его генетическим статусом. Следовательно, для эффективного лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакториальной патологией, примером которой является COVID-19. Дальнейшие исследования по установлению роли различных фенотипов является перспективным как в научном, так и в практическом отношении. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), восприимчивость к SARS-CoV-2, тяжесть COVID-19, генетические факторы, корреляция генотип-фенотип, практикующие врачи.

## **HUMAN GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SENSITIVITY TO SARS-CoV-2 INFECTION AND SEVERITY OF COVID-19 DISEASE**

Vasilevski I.V

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

### **Summary**

The article, based on modern literature data, provides a comprehensive analysis of the role of human genetic factors in the realization of susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical manifestations of COVID-19. The constantly accumulating newest scientific data prove the participation of pathobiological processes at the molecular level (the presence of endotypes) in the mechanisms of development of SARS-CoV-2 infection, which is an important and necessary factor in the implementation of the strategy of personification of the diagnostics and treatment of COVID-19. The problem of studying genetic markers in COVID-19 covers wide areas of knowledge from screening, risk stratification, diagnostic process, assessment of the severity of the disease, control over the course of the disease, identification of phenotypes with the characteristics of the course of the disease, which will optimize the treatment of patients with SARS-CoV-2 infection from the standpoint of personalized therapy. The scientific data obtained indicate that the clinical and genetic approach allows one to approach a deeper understanding of the biological essence of the disease, which is characterized by a high degree of heterogeneity of the clinical picture from mild (outpatient) forms to the most severe manifestations of COVID-19, ending in lethal outcomes. The true severity of the disease is determined by the individual clinical picture of the patient, which is due to the uniqueness of the metabolic processes of each individual, characterized by his genetic status. Therefore, effective treatment requires an individual approach to each patient with multifactorial pathology, an example of which is COVID-19. Further research to establish the role of various phenotypes is promising both scientifically and practically. The strategy of diagnostics, treatment and prevention of diseases based on the molecular genetic characteristics of the organism is considered today as the basis of personalized medicine. The information provided is of great practical importance for practicing physicians.

**Key words:** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, susceptibility to SARS-CoV-2, severity of COVID-19, genetic factors, genotype-phenotype correlation, medical practitioners.

Многочисленные исследования особенностей клинической характеристики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 указывают на факт наличия генетической предрасположенности к SARS-CoV-2, делая одних людей более уязвимыми к данному заболеванию в сравнении с другими. Было обнаружено, что воздействие инфекции SARS-CoV-2 на пациентов варьирует от бессимптомных форм до опасных для жизни состояний, включая вирусную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганную недостаточность, часто приводящих к летальному исходу. Многие авторы выявили факторы риска (возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания), которые могут влиять на тяжесть инфекции, но сами по себе указанные факторы риска окончательно не объясняют вариабельность заболевания между людьми. Решающее значение для более полного представления о патогенезе COVID-19 имеет изучение генетических факторов человека, связанных с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 [1,2,3,4].

Общеизвестным является факт, что генетические варианты человека могут влиять на тяжесть инфекционных заболеваний. Воздействие генетических факторов варьирует от редких, высокоэффективных мутаций, которые могут определять разницу между развитием у человека легких симптомов и опасным для жизни заболеванием, до более распространенных генетических вариантов, которые лишь умеренно влияют на тяжесть симптомов [5,6]. Asgari S. et al. [7] отмечают, что геномные исследования инфекционных заболеваний человека остаются недостаточными в количественном плане по сравнению с исследованиями других иммуноопосредованных состояний, таких как аутоиммунные заболевания. В связи с этим указывается ряд причин, главная из которых заключается в том, что инфекционные заболевания обычно изучаются с акцентом на характеристику патогена, а не хозяина. При этом значимое влияние на исходы инфекции имеют социально-демографические факторы и доступность медицинского обслуживания пациентов. Еще один важный момент, как указывают цитируемые авторы, в отличие от хронических заболеваний окно для характеристики тяжести и исходов инфекционных болезней часто ограничивается коротким периодом, в течение которого у людей манифестируют симптомы [7].

Раскрытие молекулярного механизма, лежащего в основе проникновения SARS-CoV-2 в клетку, является одной из самых важных загадок в понимании того, как заблокировать эту инфекцию. Указанный подход позволяет получить представление о потенциальных генетических маркерах, характеризующих наличие предрасположения к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Методологической основой указанного научного направления явля-

ются данные, полученные при изучении полиморфизма генов ACE2 (рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2), TMPRSS2 (сериновой протеазы) и Furin (пептидазы) в различных популяциях [8].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-мишень используя в качестве точки входа рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессируемый клетками различных органов и систем – легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости. В связи с указанным, можно объяснить разнонаправленное действие вируса и полиорганность поражения при запускаемым им иммунным воспалением [9,10]. Намазова-Баранова Л.С. с соавт. подчеркивают, что до сих пор окончательно неизвестно, какие именно биологические, в том числе генетические факторы определяют широкий круг клинических проявлений новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 от абсолютно бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения с поражением различных органов и систем и летальным исходом [11].

Проникновение вируса происходит за счет высокоаффинного связывания вирусного белка spike (S) с ACE2 [12]. Однако при этом требуется праймирование S-белка, т.к. только поверхностная единица S1S-белка способна взаимодействовать с ACE2. Обнаружено, что данный процесс праймирования происходит в основном за счет действия клеточной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). Таким образом, активность сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) является важнейшим фактором проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень [13]. Помимо сериновой протеазы 2 расщепление вирусного белка spike (S) осуществляет и пептидаза Furin, которая также рассматривается как важный фактор колонизации вирусом SARS-CoV-2 клеток-хозяев [14].

Anastassopoulou C. et al., анализируя данные о генетических факторах человека, связанных с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 обнаружили, что детерминанты разной восприимчивости к инфекции в основном включают гены, связанные с начальными стадиями инфекции (т.е. связыванием с поверхностным рецептором и входом вируса в клетку). Детерминанты степени тяжести COVID-19 преимущественно включают компоненты иммунного ответа на вирус [1]. Анализ полиморфизма ДНК в генах ACE2 и TMPRSS2 дает представление о новом понимании генетической восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2. Hou Y. et al. в исследовании 81000 геномов человека обнаружили факт генетической предрасположенности к COVID-19 между представителями различных популяций. Указанные авторы, применив специальную методику генетического анализа, идентифицировали 63 потенциально вредных варианта в гене ACE2 и 68 вредоносных вариантов в гене TMPRSS2 [15]. Результаты проводимых в данном направлении

исследований нередко оказываются противоречивыми, тем не менее следует подчеркнуть, что идентификация потенциальных генетических вариантов, ассоциированных с наличием COVID-19, обеспечивает первый шаг к познанию генетических факторов, влияющих на инфекцию SARS-CoV-2, хотя восприимчивость должна быть доказана в экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro*.

Torre- Fuentesetal L. et al., изучавшие частоту вариантов ACE2, TMPRSS2, Furin при инфекции SARS-CoV-2 на испанской выборке пациентов пришли к выводу о том, что ген ACE2 показал низкую частоту полиморфизмов (только два варианта: rs41303171 и rs35803318) и не был тесно связан с инфекцией. Однако указанное исследование обнаружило миссент вариант (миссент-мутации, когда происходит замена нуклеотидов, приводящая к замене аминокислоты в белке) rs41303171, при котором в положении 720 аспарагин заменяется аспаратом. Этот редкий вариант практически отсутствует в Азии и очень редко встречается в Африке и на Ближнем Востоке. Кодон 720 расположен далеко от сайта связывания, на который нацелен вирусный спайковый белок, но его потенциальная значимость может быть объяснена близостью расположения к сайту расщепления другого гена-кандидата, связанного с восприимчивостью к COVID-19 - TMPRSS2 [16]. Экспрессия гена TMPRSS2 увеличивает уровни ACE2-опосредованной инвазии клеток SARS-CoV-2, поскольку белок TMPRSS2 действует как корецептор [10]. Существует мнение о том, что экспрессия ACE2 напрямую коррелирует с SARS-CoV-2 и что на смертность инфицированных пациентов может влиять уровень связывания с рецептором [17,18]. Изучение однонуклеотидных полиморфизмов ACE2 позволяет считать, что ген ACE2 влияет на восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 [19].

Ген TMPRSS2, который участвует в протеолитическом расщеплении ACE2 и шипового белка SARS-CoV-2, что приводит к проникновению вируса в клетку-хозяина, является высокополиморфным геном с многочисленными вариантами, демонстрирующими значительные вариации в частоте различных популяций. Klaassen K. et al. обнаружили варианты гена TMPRSS2 (rs77728, rs13010197, rs353163, rs150048716), которые могут влиять на риск заражения человека вирусом SARS-CoV-2 [20]. Исследования на выборке пациентов в Испании показали, что синонимичные варианты гена TMPRSS2 – rs1735794 и rs61735792 имели значительную связь с инфекцией SARS-CoV-2 [16]. Таким образом, определенные генетические варианты ACE2 и TMPRSS2 могут модулировать восприятие к вирусу SARS-CoV-2 в организме человека, что делает определенные группы людей более уязвимыми к COVID-19 в сравнении с другими [21]. Поскольку TMPRSS2 представляет собой андроген-чувствительную сериновую протеазу, было высказано предположение, что у мужчин может быть более высокая экспрессия TMPRSS2 в легких, что способствует патогенезу SARS-CoV-2 и объясняет более высокую смертность у мужчин [21].

Известно, что ACE1 и ACE2 взаимодействуют в ренин-ангиотензиновой системе (RAS), чтобы сбалансировать местное вазоконстрикторное/пролиферативное (ACE1/Ang-II/AT1-ось) и сосудорасширяющее/антипролиферативное (ACE2/Ang1-7/MAS-ось) действия. Это приводит к защите органов и кровеносных сосудов с помощью антикоагулянтов, противовоспалительных, антипролиферативных, противofiброзных механизмов, активации антиоксидантного стресса, противодействующих эффектам Ang-II. Таким образом, сосуществование наследственной предрасположенности или общих полиморфизмов в ACE1 и ACE2 генов, которые влияют на их взаимные уровни экспрессии может привести к увеличению проницаемости капилляров, коагуляции, фиброзу и апоптозу в альвеолярных клетках, ускоряя повреждение легких и вызывая ОРДС на фоне инфекции SARS-CoV-2 [22]. Предполагается, что комбинация описанных выше механизмов может влиять на много-ступенчатый патогенез и возрастные/половые различия такой сложной инфекции и прогрессирования ее, учитывая также то, что ACE2 (локус Xp22.2) и тип рецептора Ang-II 2 (AGTR2, псевдоним AT2, локус Xq23) оба расположены на X-хромосоме. По сути, X-связанные гетерозиготные аллели могут активировать у женщин мозаичное преимущество и большой половой диморфизм, что может противодействовать вирусной инфекции, локальному воспалению из-за цитокиновых бурь и тяжелым исходам. При нормальном гомеостазе имеет место сбалансированное взаимодействие ACE1/ACE2; во время инфицирования пациента SARS-CoV-2 инфекция опосредованно подавляет рецептор ACE2 и вызывает ACE1/ACE2 дисбаланс, ответственный за чрезмерную активацию RAS и поражение легких [22].

Имеются данные о том, что и другие гены прямо или косвенно регулируют путь RAS и они могут быть вовлечены в патобиологический процесс при инфекции SARS-CoV-2 (таблица 1). Во-первых, ADAM17, способствуя отсоединению рецептора клеток ACE2, может вносить свой вклад, подавляя ось ACE2/Ang1-7/Mas, а с ориентацией на пол, SRY (Y-хромосома) и SOX3 (X-хромосома), оба за счет повышения регуляции AGT и подавление ACE2, AT2 и MAS. Напротив, SRY активирует, в то время как SOX3 подавляет промотор REN, тем самым являясь потенциально неблагоприятным фактором в ограничении скорости функционирования системы RAS, которая особенно уязвима у мужчин [23,24].

Таблица 1.

Основные гены, прямо или косвенно участвующие в гомеостазе ренин-ангиотензиновой системы – RAS (цитировано по данным HGNC: Комитет по номенклатуре генов человека Организации генома человека (HUGO)). [22].

Ген	HGNC ID	Имя	Locus
<i>AGT</i>	333	Ангиотензиноген	1q42.2
<i>REN</i>	9958	Ренин	1q32.1
<i>ACE1</i>	2707	Фермент, превращающий ангиотензин I	17q23.3
<i>ACE2</i>	13557	Фермент, превращающий ангиотензин I 2	Xp22.2
<i>AGTR1 (AT1)</i>	336	Рецептор ангиотензина II типа 1	3q24
<i>AGTR2 (AT2)</i>	338	Рецептор ангиотензина II типа 2	Xq23
<i>MAS1</i>	6899	Протоонкоген MAS1	6q25.3
<i>ABO</i>	79	$\alpha$ 1-3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза $\alpha$ 1-3-галактозилтрансфераза	9q34.2
<i>ADAM17</i>	195	Металлопептидазный домен 17 TNF $\alpha$ -превращающий фермент (TACE)	2p25.1
<i>SRY</i>	11311	Область определения пола Y	Yp11.2
<i>SOX3</i>	11199	Фактор транскрипции SRY-box 3	Xq27.1

Известно, что имеется высокая степень связи с инфекционными заболеваниями определенных характеристик полиморфной области генома человека – главного комплекса гистосовместимости (МНС), в частности, генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [25,26]. В рамках международных исследований для более глубокого понимания взаимодействия генетики хозяина (пациента) и тяжести проявлений COVID-19 иммунологи и генетики объединились для изучения указанной актуальной проблемы, создав Consortium COVID-19|HLA&Immunogenetics (Консорциум COVID-19|HLA и Иммуногенетика). Понимание реакции хозяина и влияния геномики хозяина является ключом к пониманию изменения течения заболевания после инфекции SARS-CoV-2. Исследователи изучили влияние разнообразия HLA-хозяина как на заражение SARS-CoV-2, так и на тяжесть возникшего COVID-19 [27,28].

Sakuraba A. et al. в своей обзорной статье представили данные о популяционных различиях в частоте аллелей HLA-C\*05 и корреляции данного показателя со смертностью от COVID-19 [29]. Сведения о частотах аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1: HLA-A, -B и -C среди различных популяций были получены из международной базы данных Allele Frequency Net (данные по 79 странам), а для смертности – из Worldometer (сведения доступны по 213 странам). Молекулы класса 1 МНС находятся на клеточной поверхности всех ядерных клеток. Основная функция молекул МНС класса 1 заключается в отображении внутриклеточных пептидных фрагментов цитотоксическим Т-клеткам и естественным киллерам (NK), которые в свою очередь, вызывают иммунный ответ [30]. Зараженные вирусом клетки-хозяина (пациента) используют этот механизм для запуска иммунного надзора и устранения инфицированных клеток, но иммунная система может вызывать парадоксальное действие (аутоиммунитет) или перепроизводство цитокинов при

нарушении регуляции [31]. Sakuraba A. et al. идентифицировали пять аллелей, как потенциальных кандидатов, повышающих смертность пациентов от инфекции SARS-CoV-2: HLA-A\*01, HLA-B\*07, HLA-B\*08, HLA-B\*44 и HLA-C\*05. Цитируемые авторы констатируют тот факт, что проведенное исследование определило HLA-C\*05 как аллель, наиболее сильно коррелирующая с риском смерти от COVID-19 на глобальном уровне. Они подчеркивают, что распределение определенных аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1 на уровне населения разных стран, свидетельствующее о генетической изменчивости врожденного иммунитета у хозяев, объясняет несопоставимую восприимчивость и смертность от COVID-19 во всем мире. Страны с разным показателем смертности от COVID-19 можно разделить на категории по распределению HLA-C\*05 и его рецептора KIR2DS4fl, которые в комбинации вызывают гиперактивный иммунный ответ, индуцированный NK-клетками. Таким образом, изучение локусов HLA, известных как генетических кандидатов на восприимчивость к инфекционным заболеваниям, включая инфекцию SARS-CoV-2, показывает наличие специфических рисков аллелей для заболеваемости и смертности от COVID-19 [29].

Zhang Q. et al. сообщили, что опасная для жизни COVID-19 пневмония может быть вызвана примерно в 20% случаев редкими врожденными ошибками Toll-подобного рецептора (TLR) 3-, TLR7- или IRF7-зависимого иммунитета к интерферону (IFN) I типа [5], или наличием аутоантител (ауто-Abs), нейтрализующих IFN- $\alpha$ 2 или IFN- $\omega$ , или, реже, IFN- $\beta$  [32]. Отсутствие IRF7 предотвращает амплификацию IFN типа I и III, тогда как IFNAR1 предотвращает клеточные ответы на IFN типа I (и их последующую амплификацию). Показано, что пациенты с врожденными ошибками иммунитета к IFN типа I, особенно с рецессивным дефицитом IRF7 или IFNAR1, чьи биохимические дефекты являются полными, подвергаются высокому риску опасной для жизни пневмонии COVID-19 [33]. Zhang Q. et al. также предположили, что раннее введение IFN- $\alpha$  или - $\beta$  в ходе инфекции SARS-CoV-2 может принести пользу пациентам с врожденными ошибками, нарушающими выработку IFN типа I, тогда как введение IFN- $\beta$  может быть полезным у пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN- $\alpha$ , но не IFN- $\beta$  [33,34]. Более того, эти данные свидетельствуют о том, что пациентов с врожденными ошибками пути ответа IFN типа I или с ауто-Abs, нейтрализующими как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\beta$ , следует лечить по-разному, возможно, с помощью моноклональных антител (mAb) против SARS-CoV-2 [35]. Сложная система IFN выполняет свою функцию в различных аспектах иммунного ответа, как врожденного, так и адаптивного, а также играет роль в иммунном надзоре [36]. Отсюда следует, что врожденные дефекты этой сети на фоне коморбидности пациентов являются причиной неблагоприятного



клинического течения и могут быть причислены к аллелям тяжести и предрасположенности с более высоким влиянием оценки риска [3].

Полногеномные исследования ассоциации (GWAS: Genome Wide Association Study) привели к идентификации аллелей восприимчивости в нескольких генах, которые связаны с тяжелыми и/или опасными для жизни фенотипами. Пока что некоторые значения риска оказались слишком низкими ( $OR < 2$ ; отношение шансов), чтобы их можно было рассматривать в качестве прогностических геномных маркеров. Тем не менее, нельзя исключить, что аддитивный эффект этих аллелей может способствовать анализу полигенных оценок риска [37]. С другой стороны, аллели с высокой пенетрантностью генов, кодирующих белки, участвующие в важнейших путях гомеостаза, могут быть полезны для стратификации пациентов (как было указано выше) и потенциально могут влиять на прогноз заболевания и разработке подходов к рациональной фармакотерапии COVID-19 [5]. Однако следует учитывать, что при полигенном и многофакторном заболевании, таком как COVID-19, несколько генетических и эпигенетических факторов способны регулировать фенотипическое выражение, что усложняет возможный анализ корреляции генотип-фенотип. Тем не менее, фактически гены, кодирующие белки, участвующие в молекулярных механизмах врожденного иммунитета и гуморального ответа, были среди первых генов-кандидатов, подлежащих анализу [32,33].

Ellinghaus D. et al. провели общегеномное ассоциативное исследование с участием 1980 пациентов с Covid-19 и тяжелым заболеванием (определяемым как дыхательная недостаточность) в семи больницах в итальянских и испанских эпицентрах пандемии SARS-CoV-2 в Европе. Всего было проанализировано 8 582 968 однонуклеотидных полиморфизмов и проведен метаанализ двух панелей «случай-контроль». Авторы обнаружили перекрестно реплицирующиеся ассоциации с rs11385942 в локусе 3p21.31 и с rs657152 в локусе 9q34.2, которые были значимыми на уровне всего генома в метаанализе двух панелей случай-контроль. В локусе 3p21.31 сигнал ассоциации охватывал гены SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 и XCR1. Ассоциация сигнала в локусе 9q34.2 совпадала с локусом группы крови ABO: в группе пациентов с А группой крови анализ показал более высокий риск развития дыхательной недостаточности в сравнении с пациентами, имеющими другие группы крови (отношение шансов - 1,45; 95% ДИ от 1,20 до 1,75;  $P < 0,001$ ) и защитный эффект у пациентов с группой крови 0 по сравнению с лицами, имеющими другие группы крови (отношение шансов - 0,65; 95% ДИ, от 0,53 до 0,79;  $P < 0,001$ ) [38]. Таким образом, указанной группой исследователей кластер генов 3p21.31 был идентифицирован как локус генетической предрасположенности у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

стью и было показано потенциальное участие системы групп крови АВО в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2.

В литературе имеются сведения о том, что различная экспрессия антигенов группы крови может влиять на восприимчивость хозяина к различным инфекциям. Антигены группы крови могут действовать как рецепторы для микроорганизмов при широком спектре инфекций [39]. В последнее время возрос интерес к изучению корреляции между группами крови АВО и инфекцией SARS-CoV-2 и тяжестью COVID-19 [40]. В частности, была выдвинута гипотеза, что люди, принадлежащие к группе крови О, менее восприимчивы к инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), чем люди, принадлежащие к группам крови, отличным от О, или что у них более легкое заболевание [41]. Гипотеза этого явления заключается в наличии у субъектов группы крови О изоагглютининов IgG анти-А, которые предотвращают связывание SARS-CoV-2 с его рецептором, тем самым останавливая проникновение вируса в клетки-мишени [42]. Franchini M. et al. опубликовали обновленный систематический обзор литературы и метаанализ по данному вопросу, включавший 21 исследование различных авторов. В целом, у лиц с группой крови О была обнаружена более низкая частота инфицирования по сравнению с лицами других групп крови (OR: 0,81; 95% CI: 0,75-0,86). Однако разница в величине эффекта была значительно меньше в когортных исследованиях по сравнению с исследованиями случай-контроль. Авторами не было обнаружено доказательств, указывающих на влияние принадлежности пациентов к группе крови О на тяжесть заболевания у инфицированных SARS-CoV-2 [43]. У лиц с группой крови О выявлена более низкая активность ACE1 и этот факт способствует снижению риска осложнений у коморбидного пациента (при артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях, которые являются показателями тяжелой формы COVID-19) [44].

Консорциум COVID-19 H.G.I. (COVID-19 Host Genetics Initiative) сообщил о результатах метаанализа 46 исследований генетических эффектов пациентов с COVID-19 из 19 стран, где описаны результаты трех полногеномных метаанализов ассоциаций, в которых участвовали 49562 пациента с COVID-19 и почти два миллиона здоровых людей. Метаанализ выявил 13 полногеномных локусов, которые связаны с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 или тяжелыми проявлениями COVID-19. Исследователи указывали на обнаруженный факт, что из 13 локусов шесть были связаны с развитием тяжелейших (критических) проявлений COVID-19, а девять локусов были связаны с умеренным или тяжелым течением COVID-19. Семь из 13 локусов были связаны с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [2,7]. Проведенное исследование подчеркивает важность включения данных из

разных популяций для генетических открытий. В частности, актуальным является выявление этнических различий по частоте критических аллелей. Было показано, что два из 13 локусов имеют более высокую частоту аллелей у лиц с генетическим происхождением из Юго-Восточной Азии (rs18868 14,15%) и восточноазиатского происхождения (rs7271116 5,8%) по сравнению с лицами европейского происхождения (<3%) [2].

В последней публикации консорциума COVID-19 Host Genetics Initiative представлен результат метаанализа GWAS, включавшего до 125 584 случаев заболевания COVID-19 и более 2,5 миллионов контролей в 60 исследованиях из 25 стран. На значительно увеличенной выборке пациентов международная научная группа исследователей выявила 10 новых общегеномных значимых локусов к 13, которые были идентифицированы ранее. Гены в новых локусах включают SFTPD, MUC5B и ACE2, убедительно показывая ассоциации относительно восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести ее [45]. Был значительно расширен генетический анализ восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19. Авторы разработали новый подход для систематического отнесения 23 обнаруженных локусов к чувствительности (7 локусов) или серьезности заболевания (16 локусов). Хотя дифференцировка этих двух фенотипов является сложной задачей, поскольку для прогрессирования тяжелой формы заболевания в первую очередь требуется восприимчивость к инфекции, теперь очевидно, что генетические механизмы, участвующие в этих двух аспектах заболевания, можно дифференцировать. Среди новых локусов, связанных с восприимчивостью к болезням, ACE2 представляет собой ожидаемую и интересную находку. MUC5B, SFTPD и SLC22A31 - три новых локуса, связанные с тяжестью проявлений COVID-19. Указанное исследование представляет собой одно из крупнейших на сегодняшний день исследований ассоциации генома с COVID-19 [45].

Несколько локусов, вовлеченных в тяжесть COVID-19, связаны с биологией сурфактанта легких. Миссенс вариант rs721917: A> G (p.Met31Thr) в SFTPD (10q22.3) ассоциирован с риском госпитализации и ранее был связан с повышенным риском хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [46] и снижением функции легких [47]. SFTPD кодирует сурфактантный белок D (SP-D), который участвует во врожденном иммунном ответе, защищая легкие от вдыхаемых микроорганизмов. Рекомбинантный фрагмент SP-D связывается со спайковым белком S1 SARS-CoV-2 и потенциально ингибирует связывание с рецептором ACE2 и инфекцию SARS-CoV-2 [48]. Другой миссенс-вариант rs117169628: G> A (p.Pro256Leu) в SLC22A31 (16q24.3) также связан с риском госпитализации. SLC22A31 принадлежит к семейству растворенных белков-носителей, которые облегчают транспорт через мембраны [49] и корегулируются с другими поверхностно-активными белками [50].

На наш взгляд, следует обратить пристальное внимание на важное сообщение группы авторов - ученых из Медицинского отделения Рэдклиффа (Downes D.J. et al., 2021) об обнаружении гена, наличие которого ассоциировано с двукратным повышением риска дыхательной недостаточности при COVID-19. Авторами осуществлен полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) для обнаружения генов, которые осложняют течение коронавирусной инфекции. На первом этапе указанные исследователи идентифицировали участок ДНК на 3 хромосоме (3p21.31 гаплотип), который в 2 раза увеличивал риск смертельного исхода от коронавирусной инфекции у людей старше 65 лет. Дальнейшие исследования позволили выявить среди генов-кандидатов эффекторный ген-кандидат в локусе риска COVID-19 - ген LZTFL1. Предполагается, что изменения в этом гене регулируют эпителиально-мезенхимальный переход в эпителиальных клетках дыхательных путей, что делает их менее защищенными от воздействия вируса SARS-CoV-2. Исследователи надеются на возможность таргетного воздействия на это звено патогенеза – препараты, которые предотвращали бы развитие эпителиально-мезенхимальной трансформации и предотвращали или минимизировали проявления острого дистресс-синдрома у пациентов. По имеющимся оценкам, около 60% населения Южной Азии имеют соответствующие изменения в этом гене в сравнении с 15% в европейской популяции. Обнаруженный генетический фактор дает понимание того, почему определенные популяции чаще переносят коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, а также определяет исследовательский вектор в дальнейшей разработке препаратов против инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) [51].

Генетические данные позволили разработать полигенные оценки риска (PRS) для сложных заболеваний, включая COVID-19 [52,53,54]. PRS – это расчетная оценка признаков или восприимчивости к болезням в соответствии с индивидуальными генетическими профилями на основе сводной статистики GWAS. Velavan T.P. et al. подчеркивают, что эффекты отдельных вариантов GWAS невелики; однако сочетание многих генетических вариантов в полигенной оценке риска объясняет большую часть риска, полученных в результате международного сотрудничества [55]. Некоторые шкалы риска, по-видимому, определенно предсказывают тяжелую форму COVID-19, что позволяет идентифицировать лиц с высоким риском заболевания, которым следует уделять приоритетное внимание при вакцинации, других лечебно-профилактических мероприятиях. Крайне важными являются дальнейшие исследования мирового сообщества, которые позволят использовать генетические маркеры для стратификации риска и прогнозирования исходов COVID-19 [55,56].

Представленные выше литературные данные доказывают участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития инфекции SARS-CoV-2, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии

персонализации проводимой диагностики и лечения COVID-19. Проблема изучения генетических маркеров при COVID-19 охватывает широкие области знаний от скрининга, стратификации рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни, идентификация фенотипов с особенностями течения заболевания, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с позиций персонализированной терапии [57,58]. Для исследования роли генетических факторов используют различный биологический материал. Полученные научные данные свидетельствуют о том, что клиничко-генетический подход позволяет приблизиться к более глубокому пониманию биологической сущности заболевания, характеризующейся высокой степенью гетерогенности клинической картины. Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризуемой его генетическим статусом. Следовательно, для эффективного лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакториальной патологией. Дальнейшие исследования по установлению роли различных фенотипов является перспективным как в научном, так и в практическом отношении. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины [27,59,60,61].

#### Литература

1. Anastassopoulou C. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020; 14: 40.
2. Human genetic mapping can provide insight about COVID-19 pathogenesis and drug development. *Nature*. 2021; Published: 08-10 DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
3. Colona V.L. et al. Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. *Human Genomics*. 2021; 15: 57.
4. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6: 344.
5. Zhang Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370 (6515): eabd4570.
6. Pairo-Castineira E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021; 591 (7848) : 92–98.
7. Asgari S., Pousaz L.A. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. *Nature*. 2021; 600 (7889) : 390-391.

8. Torre-Fuentesetal L. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2020; 10: 1002/jmv.26319.
9. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional asesment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta-coronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 562–569.
10. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280.e8.
11. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 32–51.
12. Devaux C.A., Rolain J.-M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 425–435.
13. Strobe J.D., Pharm C.H.C., Figg W.D. TMPRSS2: Potential Biomarker for COVID-19 Outcomes. *J. Clin. Pharmacol.* 2020; 60: 801–807.
14. Xia S. et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1) : 92.
15. Hou Y.Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.* 2020; 18 (1) : 216.
16. Torre-Fuentesetal L. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2020; 93 (2) : 863-869.
17. Hofmann H. et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319: 1216-1221.
18. Li W.H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: 450-454.
19. Devaux C.A., Rolain J.M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multiorgan failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (20): S1684-1182.

20. Klaassen K. et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol.* 2020; 84: 104498.
21. Asselta R. et al. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY).* 2020;12 (11) :10087-10098.
22. Gemmati D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): 3474.
23. Araujo F.C. et al. Similarities and differences of X and Y chromosome homologous genes, SRY and SOX3, in regulating the renin-angiotensin system promoters. *Physiol. Genom.* 2015; 47: 177–186.
24. Yuan X. et al. SRY interacts with and negatively regulates androgen receptor transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 46647–46654.
25. Spínola H. HLA Loci and Respiratory Infectious Diseases. *J. Respir. Res.* 2016; 2 (3): 56–66.
26. Sanchez-Mazas A. A Review of HLA Allele and SNP Associations with Highly Prevalent Infectious Diseases in Human Populations. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150 : w20214.
27. Mohammadpour S. et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID- 19. *J. Cell Physiol.* 2020; 10.1002/jcp.29868.
28. Douillard V. et al. Current HLA Investigations on SARS-CoV-2 and Perspectives. *Front Genet.* 2021; 12: 774922.
29. Sakuraba A., Haider H., Sato T. Population Difference in Allele Frequency of HLA-C\*05 and Its Correlation with COVID-19 Mortality. *Viruses.* 2020; 12 (11): 1333.
30. Sim M.J.W. et al. Human NK cell receptor KIR2DS4 detects a conserved bacterial epitope presented by HLA-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 12964–12973.
31. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25–32.
32. Bastard P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4585.

33. Zhang Q. et al. Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med. (N.Y.)*. 2020; 1: 14–20.
34. Lévy R. et al. Correction to: IFN- $\alpha$ 2a therapy in two patients with inborn errors of TLR3 and IRF3 infected with SARS-CoV-2. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41: 28.
35. Wolf J. et al. Initial guidance on use of monoclonal antibody therapy for treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021; 10: 629–634.
36. Василевский И.В., Лавринович А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. *Здравоохранение*. 2016; 7: 51– 63.
37. Duncan L. et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun.* 2019;10 (1): 3328.
38. Ellinghaus D. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(16): 1522–1534.
39. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28 (3): 801–870.
40. Golinelli D. et al. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15: e0239508.
41. Wu B.B. et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: a systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2020; 84: 104485.
42. Focosi D. Anti-A isohaemagglutinin titres and SARS-CoV-2 neutralization: implications for children and convalescent plasma selection. *Br J Haematol.* 2020; 190: e148–150.
43. Franchini M. et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2021; 19 (4) : 317–326.
44. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(13): 1436–1437.
45. COVID-19 Host Genetics Initiative. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21265944>
46. Hobbs B. D. et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2017; 49: 426–432.
47. Shrine N. et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat. Genet.* 2019; 51: 481–493.
48. Hsieh M.-H. et al. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles. *Front. Immunol.* 2021; 12: 641360.



49. Hediger M. A. et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Introduction. *Pflugers Arch.* 2004; 447 (5) : 465–468.
50. Deelen P. et al. Improving the diagnostic yield of exome-sequencing by predicting gene-phenotype associations using large-scale gene expression analysis. *Nat. Commun.* 2019; 10: 2837.
51. Downes D.J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat Genet.* 2021;53: 1606–1615.
52. Horowitz J.E. et al. Genome-wide analysis in 756,646 individuals provides first genetic evidence that ACE2 expression influences COVID-19 risk and yields genetic risk scores predictive of severe disease. [Internet]. medRxiv 2021 Jun 10; 2020.12.14.20248176.
53. Dite G.S., Murphy N.M., Allman R. Development and validation of a clinical and genetic model for predicting risk of severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2021;149: e162.
54. Powell T.R. et al. Genetic risk for severe COVID-19 correlates with lower inflammatory marker levels in a SARS-CoV-2-negative cohort. *Clin Trans Immunol.* 2021;10 (6): e1292.
55. Velavan T.P. et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine.* 2021; 72: 103629.
56. Jafarpour R., Pashangzadeh S., Dowran R. Host factors: Implications in immunopathogenesis of COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2021; 228: 153647.
57. Tarek M. et al. Bioinformatics Analysis of Allele Frequencies and Expression Patterns of ACE2, TMPRSS2 and FURIN in Different Populations and Susceptibility to SARS-CoV-2. *Genes (Basel).* 2021; 12 (7): 1041.
58. Haitao T. et al. COVID-19 and Sex Differences Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (10): 2189–2203.
59. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина - биологические маркеры бронхиальной астмы. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2017; 1:47 – 59.
60. Василевский И.В. Взаимодействие лекарство-ген и фармакотерапевтический ответ. *Медицинские новости.* 2020; 3: 5 –10.
61. Yildirim Z. et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid- 19. *Cell Biol Int.* 2021; 10.1002/cbin.11572.

## References

1. Anastassopoulou C. et al. *Hum Genomics*. 2020; 14: 40.
2. *Nature*. 2021; Published: 08-10 DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
3. Colona V.L. et al. *Human Genomics*. 2021; 15: 57.
4. Deng H., Yan X., Yuan L. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6: 344.
5. Zhang Q. et al. *Science*. 2020; 370 (6515): eabd4570.
6. Pairo-Castineira E. et al. *Nature*. 2021; 591 (7848) : 92–98.
7. Asgari S., Pousaz L.A. *Nature*. 2021; 600 (7889) : 390-391.
8. Torre-Fuentesetal L. *J Med Virol*. 2020; 10: 1002/jmv.26319.
9. Letko M., Marzi A., Munster V. *Nat. Microbiol*. 2020; 5 (4): 562–569.
10. Hoffmann M. et al. *Cell*. 2020; 181: 271–280.e8.
11. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 32–51.
12. Devaux C.A., Rolain J.-M., Raoult D. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 425–435.
13. Strobe J.D., Pharm C.H.C., Figg W.D. *J. Clin. Pharmacol.* 2020; 60: 801–807.
14. Xia S. et al. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1) : 92.
15. Hou Y.Y. et al. *BMC Med*. 2020; 18 (1) : 216.
16. Torre-Fuentesetal L. *J Med Virol*. 2020; 93 (2) : 863-869.
17. Hofmann H. et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 319: 1216-1221.
18. Li W.H. et al. *Nature*. 2003; 426: 450-454.
19. Devaux C.A., Rolain J.M., Raoult D. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (20): S1684-1182.
20. Klaassen K. et al. *Infect Genet Evol.* 2020; 84: 104498.
21. Asselta R. et al. *Aging (Albany NY)*. 2020;12 (11) :10087-10098.
22. Gemmati D. et al. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3474.
23. Araujo F.C. et al. *Physiol. Genom.* 2015; 47: 177–186.

24. Yuan X. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 46647–46654.
25. Spínola H. *J. Respir. Res.* 2016; 2 (3): 56–66.
26. Sanchez-Mazas A. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150 : w20214.
27. Mohammadpour S. et al. *J. Cell Physiol.* 2020; 10.1002/jcp.29868.
28. Douillard V. et al. *Front Genet.* 2021; 12: 774922.
29. Sakuraba A., Haider H., Sato T. *Viruses.* 2020; 12 (11): 1333.
30. Sim M.J.W. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 12964–12973.
31. Coperchini F. et al. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25–32.
32. Bastard P. et al. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4585.
33. Zhang Q. et al. *Med. (N.Y.).* 2020; 1: 14–20.
34. Lévy R. et al. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41: 28.
35. Wolf J. et al. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021; 10: 629–634.
36. Vasilevskij I.V., Lavrinovich A.V. *Kliniko-farmakologicheskoe obosnovanie primenenija interferonov v klinicheskoj praktike. Zdravooohranenie.* 2016; 7: 51– 63. (in Russian).
37. Duncan L. et al. *Nat Commun.* 2019;10 (1): 3328.
38. Ellinghaus D. et al. *N Engl J Med.* 2020; 383(16): 1522–1534.
39. Cooling L. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28 (3): 801–870.
40. Golinelli D. et al. *PLoS One.* 2020; 15: e0239508.
41. Wu B.B. et al. *Infect Genet Evol.* 2020; 84: 104485.
42. Focosi D. *Br J Haematol.* 2020; 190: e148–150.
43. Franchini M. et al. *Blood Transfus.* 2021; 19 (4) : 317–326.
44. Dai X. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(13): 1436–1437.
45. COVID-19 Host Genetics Initiative. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21265944>
46. Hobbs B. D. et al. *Nat. Genet.* 2017; 49: 426–432.
47. Shrine N. et al. *Nat. Genet.* 2019; 51: 481–493.
48. Hsieh M.-H. et al. *Front. Immunol.* 2021; 12: 641360.
49. Hediger M. A. et al. *Pflugers Arch.* 2004; 447 (5) : 465–468.

50. Deelen P. et al. Nat. Commun. 2019; 10: 2837.
51. Downes D.J. et al. Nat Genet. 2021;53: 1606–1615.
52. Horowitz J.E. et al. [Internet]. medRxiv 2021 Jun 10; 2020.12.14.20248176.
53. Dite G.S., Murphy N.M., Allman R. Epidemiol Infect. 2021;149: e162.
54. Powell T.R. et al. Clin Trans Immunol. 2021;10 (6): e1292.
55. Velavan T.P. et al. EBioMedicine. 2021; 72: 103629.
56. Jafarpour R., Pashangzadeh S., Dowran R. Pathol Res Pract. 2021; 228: 153647.
57. Tarek M. et al. Genes (Basel). 2021; 12 (7): 1041.
58. Haitao T. et al. Mayo Clin Proc. 2020; 95 (10): 2189–2203.
59. Vasilevski I.V. Fenotipy gaptoglobina - biologicheskie markery bronhial'noj astmy. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e. 2017; 1:47 – 59. (in Russian).
60. Vasilevski I.V. Vzaimodejstvie lekarstvo-gen i farmakoterapevticheskij otvet. Medicinskie novosti. 2020; 3: 5 –10. (in Russian).
61. Yildirim Z. et al. Cell Biol Int. 2021; 10.1002/cbin.11572.

Сведения об авторе: Василевский Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии БГМУ, член редколлегии журнала «Здравоохранение» HEALTHCARE, автор около 740 научных публикаций.

Дом адрес: 22040, Минск, ул. Некрасова 27 кв.153. Тел. моб. +375296890910.

E-mail: igor.vasilevski@mail.ru