

Получена: 01 сентября 2021 / Принята: 14 ноября 2021 / Опубликовано online: 30 декабря 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.6.002

УДК 577.21: 578.834.11

## **ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИКИ ХОЗЯИНА НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

**Акбота М. Айткулова<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Сауле Е. Рахимова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Улан А. Кожамкулов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

**Улыкбек Е. Каиров<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

**Руслан Н. Календарь<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3986-2460>

**Алмагуль Р. Кушугулова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3437-0512>

**Айнур Р. Акильжанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

**Дос Д. Сарбасов<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>

<sup>1</sup> АОО «Назарбаев Университет», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Частное учреждение «National Laboratory Astana», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** Всемирная пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызванная новым вирусом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2, нанесла огромный ущерб системе здравоохранения и экономике во всем мире. Инфекции SARS-CoV-2 варьируются от бессимптомных до тяжелых течений COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом с летальным исходом. По данным исследований факторами риска влияющие на тяжесть заболевания являются пожилой возраст, мужской пол, повышенный ИМТ, сопутствующие заболевания и этническая принадлежность. Важная роль генетических особенностей организма хозяина в развитии инфекционных заболеваний, обуславливающая восприимчивость к разнообразным вирусам была подтверждена в многочисленных исследованиях, подтвердивших существование генов-кандидатов предрасположенности к инфекциям.

**Цель:** Провести анализ литературных данных по изучению влияния генетики хозяина на восприимчивость и тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19.

**Стратегия поиска:** Информационный анализ статей по генетическим факторам хозяина, влияющим на степень тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19, проводился в открытых научных базах данных Pubmed и Web of science согласно ключевым словам.

**Результаты и выводы:** В литературном обзоре основное внимание уделяется исследованиям влияния генетики хозяина на восприимчивость и тяжесть течения коронавирусной инфекции (COVID-19). В результате анализа определены несколько генов-кандидатов, ассоциированных с воспалением и иммунным ответом при COVID-19. На обсуждение вынесены гены-кандидаты, которые необходимо дополнительно исследовать, для улучшения понимания роли генетики хозяина в патогенезе коронавирусной инфекции. Знание факторов риска заражения COVID-19 имеет важное значение для определения наиболее подходящих мер и быстрого реагирования для смягчения угрозы повторных вспышек инфекции.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, тяжелый острый респираторный синдром, гены, иммунный ответ.

### **Abstract**

## **HOST GENETIC FACTORS DETERMINING COVID-19 SUSCEPTIBILITY AND SEVERITY**

**Akbota M. Aitkulova<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Saule E. Rakhimova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Ulan A. Kozhamkulov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

**Ulykbek E. Kairov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

**Ruslan N. Kalendar<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3986-2460>

**Almagul R. Kushugulova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Makhabbat S. Bekbossynova<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3437-0512>

**Ainur R. Akilzhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

**Dos D. Sarbassov**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>

<sup>1</sup> JSC "Nazarbayev University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> PI "National Laboratory Astana", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> CJSC "National Scientific Cardiac Surgery Center", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The 2019 worldwide outbreak of coronavirus disease (COVID-19) caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2 has wreaked havoc on health systems and economies around the world. SARS-CoV-2 infections range from asymptomatic to severe courses of COVID-19 with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death. Risk factors for disease severity include older age, male sex, increased BMI, comorbidities and ethnicity. The impact of the host genetic to the development of infectious diseases, causing susceptibility to a variety of viruses, as well as influencing the course of the disease has been confirmed in numerous studies indicating the existence of candidate genes for predisposition to infections.

**Objective:** Conduct an analysis of literature data to study the impact of host genetics on the susceptibility and severity of the course of coronavirus infection COVID-19.

**Search strategy:** Informational analysis of articles on host genetic factors affecting the severity of the course of coronavirus infection COVID-19 was carried out in the open scientific databases Pubmed and Web of science according to keywords.

**Results and conclusion:** Several common and rare gene variants associated with inflammation and immune response in COVID-19 have been identified. The literature review focuses on research on the impact of host genetics to susceptibility and severity of coronavirus infection COVID-19. We discuss candidate genes that should be investigated further to understand such associations and provide insights relevant to pathogenesis and risk classification. Knowledge of the risk factors for COVID-19 infection is essential to determine the most appropriate measures and a quick response to mitigate the threat of recurrent outbreaks.

**Key words:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome, genes, immune response.

Түйіндеме

## ҚАБЫЛДАУШЫ ГЕНЕТИКАСЫНЫҢ COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ СЕЗІМТАЛДЫҒЫ МЕН АУЫРЛЫҒЫНА ӘСЕРІ

**Акбота М. Айткулова**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

**Сауле Е. Рахимова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Улан А. Кожамкулов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

**Улыкбек Е. Каиров**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

**Руслан Н. Календарь**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3986-2460>

**Алмагуль Р. Кушугулова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Махаббат С. Бекбосынова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3437-0512>

**Айнур Р. Акильжанова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

**Дос Д. Сарбасов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>

<sup>1</sup> «Назарбаев Университеті» ДБҰ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «National Laboratory Astana» ЖМ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** 2019 жылы Дүниежүзілік коронавирустық инфекция (COVID-19) жаңа SARS-CoV-2 жіті респираторлық синдромының вирусы бүкіл әлемдегі денсаулық сақтау жүйесі мен экономикаға үлкен зиян келтірді. SARS-CoV-2 инфекцияның асимптоматикалық жағдайларынан бастап, өлімге әкелетін жедел респираторлық стресс синдромы бар COVID-19 ауыр ағымдарына дейін болуы мүмкін. Зерттеулерге сәйкес, аурудың ауырлығына әсер ететін қауіп факторлары - егде жас, еркек жынысы, ДСИ жоғарылауы, қатар жүретін аурулар және этникалық ерекшелік. Жұқпалы аурулардың дамуындағы қабылдаушы ағзаның генетикалық сипаттамаларының маңызды рөлі әртүрлі вирустарға сезімталдықты анықтайтын көптеген зерттеулерде расталды, бұл инфекцияларға бейімділікке үміткер гендердің бар екендігін растады.

**Мақсаты:** Қабылдаушы генетикасының COVID-19 коронавирустық инфекциясының сезімталдығы мен ауырлығына әсерін зерттеу бойынша әдеби деректерге талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** COVID-19 коронавирустық инфекциясының ауырлығына әсер ететін қабылдаушының генетикалық факторлар туралы мақалаларға ақпараттық талдау PubMed және Web of science ашық ғылыми деректер базасында кілт сөздерге сәйкес жүргізілді.

**Нәтижелер және қорытындылар:** COVID-19 кезінде қабыну және иммундық реакциямен байланысты гендердің бірнеше жалпы және сирек кездесетін нұсқалары анықталды. Әдеби шолуда негізгі назар SARS-CoV-2 қабылдаушы генетикасының коронавирустық инфекцияның (COVID-19) сезімталдығы мен ауырлығына әсерін

зерттеуге бағытталған. Біз белгілі кандидат гендерді талқыладық. Олар бірлестіктерді түсіну үшін және ауру патогенезі жайында әрі қарай зерттелуі керек. COVID-19 инфекциясының қауіп факторларын білу инфекцияның қайта өршу қаупін азайту үшін ең қолайлы шараларды анықтау және жедел әрекет ету үшін қажет.

**Түйінді сөздер:** *коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, жіті респираторлық синдром, гендер, иммундық жауап.*

#### **Библиографическая ссылка:**

Айтқұлова А.М., Рахимова С.Е., Кожамқұлов У.А., Каиров У.Е., Календарь Р.Н., Кушугұлова А.Р., Бекбосынова М.С., Ақильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д. Влияние генетики хозяина на восприимчивость и тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2021. 6(Т.23). С. 15-25. doi 10.34689/SH.2021.23.6.002

Aitkulova A.M., Rakhimova S.E., Kozhamkulov U.A., Kairov U.E., Kalendar R.N., Kushugulova A.R., Bekbossynova M.S., Akilzhanova A.R., Sarbassov D.D. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 6, pp. 15-25. doi 10.34689/SH.2021.23.6.002

Айтқұлова А.М., Рахимова С.Е., Кожамқұлов У.А., Каиров У.Е., Календарь Р.Н., Кушугұлова А.Р., Бекбосынова М.С., Ақильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д. Қабылдаушы генетикасының COVID-19 коронавирустық инфекциясының сезімталдығы мен ауырлығына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 6 (Т.23). Б. 15-25. doi 10.34689/SH.2021.23.6.002

#### **Введение**

Инфекционные заболевания сопровождают эволюцию человека через сложное взаимодействие между иммунной системой хозяина и инфекцией. Иммунная система является лучшей защитой, поддерживая естественную способность организма защищаться от патогенов и противостоять инфекциям. Известно, что моногенные врожденные ошибки иммунитета, лежат в основе опасных для жизни вирусных заболеваний. На клиническом уровне некоторые наследственные дефекты иммунитета описаны еще в 1950-е гг. Исследования пациентов и семей привели к открытию аутосомно-рецессивной нейтропении и X-сцепленной рецессивной агаммаглобулинемии [32]. Эти две патологии с менделевским типом наследования, возникающие в результате врожденной ошибки иммунитета, стали доказательством принципа генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям человека. Эти исследования положили начало кропотливой миссии по расшифровке генетической основы восприимчивости к инфекциям у людей. Однако открытие генов, ответственных за развитие этой группы заболеваний, стало возможным лишь в конце XX в., с появлением технических возможностей выявления мутаций. Следует отметить, что в течение долгого времени акцент генетических исследований делался на поиске аллелей предрасположенности, встречающихся в популяции с высокой частотой. Применяя данный подход, удалось выявить генетические факторы, влияющие на клиническое течение гепатита С [13], локусы предрасположенности к лепре [54], воспалительным заболеваниям кишечника [17], туберкулезу [46] и другим инфекционным болезням [1]. Однако, внедрение технологии секвенирования нового поколения и применение подхода полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) позволило многократно увеличить объем знаний в области генетики инфекций.

Коронавирусное инфекционное заболевание (COVID-19), вызванное новым одноцепочечным РНК-

вирусом SARS-CoV-2 впервые зарегистрированным в декабре 2019 года в г. Ухань, КНР, быстро распространилось по всему миру и привело к высокому числу случаев заболеваемости и смертности [50]. Только за последние два десятилетия коронавирусы стали причиной трех эпидемических заболеваний: COVID-19, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [49]. В настоящее время случаи COVID-19 выявлены во многих странах мира. Было проведено множество исследований, свидетельствующие, что на восприимчивость к инфекции, тяжесть течения заболевания и риск смерти влияют индивидуальный факторы, такие как социально-демографические факторы, сопутствующие заболевания и генетические факторы. Так, тяжелая форма COVID-19 гораздо чаще встречается у пациентов старше 50 лет и является опасной при наличии сопутствующих заболеваний как легочные, сердечно-сосудистые и метаболические нарушения [25]. Некоторые исследования также выявили, что более тяжелому течению инфекции были подвержены лица мужского пола [53].

По данным мировых исследований в популяциях, не восприимчивых к новому коронавирусу SARS-CoV-2, наблюдалась высокая индивидуальная генетическая изменчивость среди инфицированных людей, от бессимптомного течения заболевания до прогрессирующей вирусной пневмонии со смертельным исходом [7]. Следовательно, предполагается, что генетика хозяина имеет прямую связь к восприимчивости и тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, вышеуказанные данные послужили целью настоящего обзора, который в Казахстане станет работой по изучению патогенетических механизмов, иммунологических и генетических маркеров для разработки эффективных методов лечения, определения прогностических факторов и ведения пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом для предотвращения развития последующих осложнений.

### Механизмы заражения коронавирусом SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 это одноцепочный РНК-вирус, диаметр которого составляет примерно 60–140 нм. С одной стороны, вирус имеет вогнутую поверхность с гребнем «коронай». Это позволяет вирусу иметь большую способность привязки к клеточному рецептору. Белок коронавируса S (*spike - шип*) является важным фактором проникновения вируса в клетки-хозяина [42]. Гликопротеины на поверхности оболочки шипа SARS-CoV-2 связываются со своим главным клеточным рецептором - ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2) [31]. Первоначально было установлено, что проникновение SARS-CoV в клетки осуществляется путем прямого мембранного слияния вируса и плазматической мембраны. *Belouzard et al.* [5] обнаружили, что критическое протеолитическое расщепление происходит у вируса SARS-CoV в S-белке в положении (S2), опосредованном слиянием мембран и вирусной инфекционностью. Помимо слияния мембран, проникновение SARS-CoV опосредовано клатрин-зависимым и -независимым эндоцитозом. После того, как вирус попадает в клетки, геном вирусной РНК высвобождается в цитоплазму и транслируется в два полипротеина и структурные белки, далее вирусный геном начинает реплицироваться. Вновь образованные гликопротеины оболочки встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума или Гольджи, а нуклеокапсид образуется комбинацией геномной РНК и белка нуклеокапсид. Затем вирусные частицы прорастают в промежуточный компартмент эндоплазматического ретикулума - Гольджи. Наконец, везикулы, содержащие вирусные частицы, затем сливаются с плазматической мембраной, высвобождая вирус [48].

### Защитные механизмы иммунной системы человека при коронавирусной инфекции

Исследования в области иммунологии во многом стали центральными при изучении патогенеза COVID-19. Сегодня в мире изучаются все аспекты иммунной системы, чтобы лучше понять причины развития осложнений и, возможно, разработать таргетированное лечение, позволяющее их избегать. Недавняя публикация в журнале «Иммунология» стала первым трудом, который помог систематизировать научные данные в данном вопросе. По данным этого исследования важной особенностью COVID-19 является его возможность уклоняться от врожденного иммунного ответа. Так, у пациентов с тяжелой формой коронавируса, было отмечено значительное нарушение экспрессии интерферона (IFN-I), играющего важную роль для противовирусной защиты, по отношению к пациентам со средней и легкой формами. Отмечено, что нарушение ответа по средствам IFN-I играют критически важную роль в патогенезе COVID-19 и его уровень коррелирует с тяжестью течения болезни [2].

Другой особенностью SARS-CoV-2 является его комплексный эффект на все ростки иммунной системы. Многие исследования показали, что коронавирус может приводить к снижению уровня натуральных киллеров (NK), что также коррелирует с тяжестью течения

заболевания. При более детальном изучении роли NK клеток в патогенезе COVID-19 было выдвинуто предположение, что их стимулирование может способствовать устранению инфекции и предотвращению развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Помимо NK клеток, продолжается изучения роли Т-клеточного ответа у пациентов с коронавирусной инфекцией. Было отмечено, что лимфопения (особенно снижение уровня CD8 Т-клеток), может служить прогностическим фактором, указывающим на более тяжелое течение заболевания. Более того, авторы отмечают, что нарушение активности Т-клеток, может приводить к иммунопатологии легких и, следовательно, развитию осложнений у пациентов с COVID-19 [2].

Гуморальный иммунитет несомненно играет ключевую роль в нейтрализации вируса. При заболевании обычно обнаруживаются антитела, связывающие N-белок SARS-CoV-2 и внешний S-белок. Рецептор-связывающий домен (RBD) белка S является высокоиммуногенным и антитела, связывающие этот домен, вероятно обладают высокой нейтрализующей способностью блокировать COVID-19 при его связывании с клетками человека. Важным вопросом в исследовании последствий коронавирусной инфекции является выявление иммунитета после перенесенной болезни. Отмечается, что В-клеточная память является ключевой в этом вопросе, однако до сих пор не ясно сколько времени она может сохраняться в организме человека. Долгосрочная защита достигается за счет выработки долгоживущих плазматических клеток плазмы и В-клеток памяти, но жизненный цикл данных клеток после перенесенного COVID-19 до сих пор до конца не изучен [36].

Пока вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, его антиген будет представлен антигенпрезентирующим клеткам, которые являются центральной частью противовирусного иммунитета организма. Антигенные пептиды в комплексе с MHC или с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) распознаются вирус-специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами. Презентация антигена SARS-CoV в основном зависит от молекул MHC I, но MHC II также способствует его презентации. Презентация антигена впоследствии стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет организма, который обеспечивается вирусоспецифическими В- и Т-клетками [36, 24]. Подобно обычным острым вирусным инфекциям, профиль антител против вируса SARS-CoV имеет типичный образец продукции IgM и IgG. Антитела IgM, специфичные для SARS, исчезают в конце 12 недели, в то время как антитела IgG могут сохраняться в течение длительного времени, что указывает на то, что антитела IgG могут в основном играть защитную роль [22], а антитела IgG, специфичные для SARS, в основном представляют собой S- специфические и N-специфические антитела.

По сравнению с гуморальными ответами, исследований клеточного иммунитета коронавируса больше. Последние исследования показывают, что количество CD4 + и CD8 + Т-клеток в периферической крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2,

значительно снижено, тогда как его статус является чрезмерной активацией, о чем свидетельствует высокая доля HLA-DR (CD4 3,47%) и двойные положительные по CD38 (CD8 39,4%) фракции. Точно так же острая фаза ответа у пациентов с SARS-CoV связана с серьезным снижением CD4 + Т и CD8 + Т-клеток. Даже при отсутствии антигена CD4 + и CD8 + Т-клетки памяти могут сохраняться в течение четырех лет у части людей, выздоровевших от SARS-CoV, и могут выполнять пролиферацию Т-клеток, ответ на гиперчувствительность замедленного типа и продукцию IFN- $\gamma$  [23]. Через шесть лет после заражения SARS-CoV специфические Т-клеточные реакции памяти на пептидную библиотеку SARS-CoV S все еще можно было идентифицировать у 14 из 23 выздоровевших пациентов с SARS. Специфические CD8 + Т-клетки также демонстрируют сходный эффект на клиренс MERS-CoV у мышей. Чтобы лучше выжить в клетках-хозяевах, SARS-CoV и MERS-CoV используют несколько стратегий, позволяющих избежать иммунных ответов. Эволюционно консервативные микробные структуры, называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, могут распознаваться рецепторами распознавания образов (PRR). Однако SARS-CoV и MERS-CoV могут индуцировать продукцию двухмембранных везикул, лишенных рецепторов распознавания, а затем реплицироваться в этих везикулах, тем самым избегая обнаружения их двухцепочечной РНК хозяином [55].

Информация о родственных вирусах SARS-CoV и MERS-CoV может позволить улучшить понимание механизмов ускользания SARS-CoV-2 от иммунного ответа хозяина, поскольку данные о SARS-CoV-2 остаются ограниченными. Примечательно, что 80% последовательности РНК SARS-CoV и 50% последовательности РНК MERS-CoV соответствуют РНК SARS-CoV-2, а SARS-CoV-2 имеет дополнительные геномные области. По сравнению с SARS-CoV и другими близкородственными коронавирусами, его белок S на 20–30 аминокислот длиннее [52]. Таким образом, предполагается, что SARS-CoV-2 имеет аналогичные стратегии уклонения от иммунитета, но дополнительные механизмы остаются нераскрытыми.

#### **Исследования роли генетики человека при иммунном ответе на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2**

Исследования генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций (GWAS) позволили существенно понять генетические основы многих инфекционных заболеваний. Эти исследования выявили генетические локусы и аллельные полиморфизмы, которые частично определяют генетическую предрасположенность к инфекциям [41]. Исследования генетики вируса и генетики хозяина имеют решающее значение для понимания особенностей патофизиологии COVID-19 влияющие на степень тяжести течения острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома.

Для решения глобальной проблемы коронарусной инфекции более 3500 ученых из 25 стран объединились

в проект «Инициатива по генетике хозяев COVID-19» (COVID-19 Host Genetics Initiative, HGI; <https://www.covid19hg.org/>), который был основан в марте 2020 года Андреа Ганна и Марком Дали из Института молекулярной медицины Хельсинки, Финляндия. Проект представляет собой международное открытое научное сотрудничество для обмена научными методами и ресурсами с исследовательскими группами по всему миру с целью картирования генетических детерминант хозяина инфекции SARS-CoV-2 и определения влияния на восприимчивость и тяжесть течения заболевания. Результаты проекта представлены в мета-анализе 46 исследований из 19 стран в отношении генетических эффектов COVID-19, включавших генетические данные по 49 562 случаям и двум миллионам контрольных пациентов. В результате авторами исследования выявлены 15 значимых локусов, четыре из которых ассоциированы с восприимчивостью к инфекции или тяжелыми проявлениями COVID-19. Некоторые из этих локусов соответствуют ранее выявленным ассоциациям с легочными или аутоиммунными и воспалительными заболеваниями [9].

Одним из таких локусов выявленный по результатам исследования является область на хромосоме 3. Указанный участок содержит хемокин-связанные гены *CXCR6* и *CCR1*. Как известно, хемокины контролируют перемещение иммунных клеток и крайне важны для функционирования врожденной иммунной системы. В локусе также расположен ген *SLC6A20*, белковый продукт которого связывается с ACE2, являющийся транспортером для вируса в клетку-хозяина. Таким образом, можно предположить, что генетический вариант *SLC6A20* вовлечен в патогенез COVID-19.

Как отмечалось в предыдущих публикациях, генетический вариант *DPP9* ассоциирован с увеличением риска интерстициального заболевания легких. Миссенс-варианты в *TYK2* проявляют защитный эффект при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Другие варианты, перекрывающие хорошо известный структурными вариантами локус 17q21.31, ранее были связаны с функцией легких. Вместе с увеличением наследственности, наблюдаемым в генах, экспрессируемых в тканях легких, эти результаты подчеркивают участие биологических путей, связанных с легкими, в развитии тяжелой формы COVID-19. Некоторые другие локусы не обнаруживают ранее документально подтвержденных общегеномных значимых ассоциаций, даже несмотря на высокую значимость и привлекательность генов-кандидатов для COVID-19 (например, локусы *CXCR6*, *LZTFL1*, *IFNAR2* и *OAS1*) [51].

Другим масштабным исследованием является COVID Human Genetic Effort (CHGE) который представлен международным консорциумом, целью которого является определение механизмов молекулярной, клеточной и иммунной системы, которые приводят к устойчивости к вирусной инфекции или предрасположенности к более тяжелому течению SARS-CoV-2 у человека. В консорциуме задействованы более 35 медицинских и научно-исследовательских

центров предоставляющих геномные данные пациентов со всего мира. Авторы данного исследования предполагают, полученные результаты помогут проложить путь к разработке новых профилактических и терапевтических стратегий [8].

Такие крупномасштабные исследования и консорциумы позволят быстро продвинуться в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патологии и выявлении возможной взаимосвязи между генетическим фоном человека и иммунной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2.

#### **Ассоциация полиморфизмов гена ACE2 с тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19**

Изучение взаимосвязи полиморфизмов гена ACE2 с тяжестью течения COVID-19 стало актуальным среди исследователей благодаря роли ACE2 в качестве основного клеточного рецептора для проникновения коронавируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина. Предыдущие исследования других типов коронавирусов подчеркнули важную роль, которую клеточные рецепторы играют в заболевании. Пациенты, несущие определенные варианты генов, непосредственно вовлеченных в вирусную инфекцию (например, ACE2, TMPRSS2) или демонстрирующие дифференциальную экспрессию этих генов, имели разную чувствительность к SARS-CoV-2, что может объяснять широкий спектр симптомов и тяжесть течения заболевания COVID-19 [14].

Недавнее исследование, проведенное Benneti и его коллегами [6], объединило данные экзомного секвенирования с моделированием молекулярной динамики, идентифицировав и охарактеризовав 33 варианта гена ACE2 у более 7000 итальянских пациентов. Примечательно, что один вариант (p.N720D) был проксимальнее сайта расщепления TMPRSS2, в то время как три мутации (p.W69C, p.L351V, p.P389H), как было предсказано, вызывают конформационные изменения, которые изменяют взаимодействия со структурным доменом гликопротеина S.

Stawiski и др. [44], также составили список полиморфизмов ACE2 из существующих наборов геномных данных и использовали структурное моделирование для выявления вариантов, которые предположительно усиливают (p.S19P, p.I21V, p.E23K, p.K26R, p.T27A, p.N64K, p.T92I, p.Q102P, p.H378R) или ослабляют (p.K31R, p.N33I, p.H34R, p.E35K, p.E37K, p.D38V, p.Y50F, p.N51S, p.M62V, p.K68E, p.F72V, p.Y83H, p.G326E, p.G352V, p.D355N, p.Q388L, p.D509Y) восприимчивость к COVID-19 на основе взаимодействия с гликопротеином-S.

Недавнее исследование проведенное на европейских и восточноазиатских когортах также выявило два варианта гена ACE2 (p.K26R и p.I468V) как имеющих потенциально более низкую аффинность связывания с S-белком.

Исходя из их близости к важным взаимодействующим областям на поверхности S-белка, варианты, идентифицированные в этих исследованиях, могут изменять кинетику связывания и интернализации вируса, тем самым объясняя значительную

наблюдаемую межиндивидуальную вариабельность тяжести течения COVID-19 [33].

Сериновая протеаза TMPRSS2 является вторым значимым белком хозяина, вовлеченным в инфекцию SARS-CoV-2, хотя на сегодняшний день в исследованиях генетических ассоциаций ей уделяется значительно меньше внимания. Russo et al. [38] выявили однонуклеотидный полиморфизм, который одновременно был ассоциирован с повышенной экспрессией TMPRSS2 и сниженной экспрессией индуцируемого интерфероном гена MX1 в ткани легких. Лица, несущие этот полиморфизм имели повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 из-за повышенной экспрессии гена TMPRSS2 на поверхности клетки и одновременное ослабление клеточного противовирусного ответа. Другое исследование выявило многочисленные полиморфизмы в гене TMPRSS2 в итальянской когорте, которые были предсказуемо ассоциированы с более высокими уровнями экспрессии гена. Примечательно, что один из этих вариантов был связан с андроген-чувствительным энхансером гена TMPRSS2, что указывает на повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у мужчин [3]. Хотя предварительные результаты ассоциаций генов ACE2 и TMPRSS2 с восприимчивостью к COVID-19, являются многообещающими, исследования, изучающие связи между этими генетическими вариантами и клиническими исходами у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 отсутствуют. Таким образом, классификация идентифицированных вариантов как защитных или вредных является преждевременной, пока не будут предприняты дополнительные исследования, подтверждающие их биологическую роль.

#### **Ассоциация генотипов HLA класса I с тяжестью COVID-19**

Противостояние двух систем «патоген-хозяин» в процессе совместной эволюции разрешалось изобретением все новых разнообразных приемов, обеспечивающих выживание обеих сторон. Иммунная система обладает широкими возможностями маневрирования в организации защитных реакций, восполняя недостаток генетически детерминированных или индуцированных патогеном факторов и управляя сложным ансамблем элементов для достижения наибольшего эффекта при наименьших усилиях системы защиты [26].

Область HLA в геноме человека была признана за ее важность при определении риска и устойчивости к заболеваниям. Полиморфизм гена HLA был ассоциирован с многочисленными инфекционными заболеваниями, в том числе вызываемыми РНК-вирусами, такими как SARS, грипп, ВИЧ, гепатит С, бешенство, лихорадка Западного Нила, краснуха, эпидемический паротит, корь и другие. Такие исследования генетических ассоциаций и предлагаемые ими сведения имеют решающее значение для идентификации аллелей HLA, которые могут быть ассоциированы с защитными иммунными ответами [43]. Дифференциальные иммунные ответы наблюдались при легких и тяжелых течениях COVID-19,

включая отсроченные ответы IgM и более высокие титры S-белка IgG у пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, поднимая вопросы о том, влияет ли и как аллельные вариации HLA на этот дифференциальный иммунитет. Крайне важно определить и сравнить профили HLA среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 с теми, у кого заболевание протекает в более легкой форме или отсутствует. Это поможет понять основные механизмы защитного врожденного и адаптивного иммунитета и может привести к развитию генетических маркеров как корреляторы защиты.

Молекулы класса I лейкоцитарного антигена человека (HLA) являются одними из ключевых медиаторов первых звеньев развития специфического иммунного ответа на инфекцию коронавирусной болезни (COVID-19) [20]. Сразу после попадания в клетку коронавирус SARS-CoV-2 вызывает трансляцию своих белков. Некоторые из этих белков проникают в протеасому инфицированной клетки, расщепляются до пептидов длиной 8–12 аминокислотных остатков и связываются с рецепторами HLA класса I. После связывания комплекс, состоящий из молекулы HLA класса I и пептида, переносится на поверхность инфицированной клетки, где он может взаимодействовать с T-клеточным рецептором CD8 + T-лимфоцитов. В ответ на взаимодействие CD8 + T-лимфоцит активируется и начинает делиться; через 5–7 дней образуется популяция вирусспецифических цитотоксических CD8 + T-лимфоцитов, способных уничтожать инфицированные клетки с помощью перфоринов и сериновых протеаз. Решающая роль долгосрочной активации CD8 + T-клеток в иммунном ответе на COVID-19 недавно была изучена в группе пациентов с легкой формой заболевания [12].

Информация о взаимосвязи генотипа HLA класса I и тяжести течения COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, немногочисленна. В исследовании Iturrieta-Zuazo с соавторами использовалась выборка из 45 пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 для подтверждения результатов теоретического моделирования взаимодействия пептидов SARS-CoV-2 с различными аллелями HLA-I. Было продемонстрировано, что количество пептидов с высокой константой взаимодействия связано с отдельными генотипами HLA: чем больше вирусных пептидов с высокой аффинностью связывается с HLA класса I, тем легче течение заболевания [15]. Также было показано, что частота встречаемости аллелей HLA-A \* 01: 01 и HLA-A \* 02: 01 связана с ростом числа инфицированных пациентов и уровнем смертности в разных регионах Италии. Также имеются данные, что ряд полиморфизмов HLA, например HLA-B \* 4601, HLA-B \* 0703, HLA-DR B1 \* 1202 и HLA-Cw \* 0801 коррелируют с восприимчивостью к SARS-CoV, тогда как аллели HLA-DR0301, HLA-Cw1502 и HLA-A \* 0201 ассоциированы с защитными механизмами от инфекции SARS [18].

В другом исследовании методом секвенирования нового поколения были изучены генотипы HLA-A, HLA-B и HLA-C на 111 умерших от COVID-19 пациентов и 428 добровольцев разной возрастной категории. В

результате было выявлено, что гомозиготность по аллели HLA-A \* 01: 01 была ассоциирована с высоким риском смертности от COVID-19 у более молодых пациентов, в то время как носители аллелей HLA-A \* 02: 01 и HLA-A \* 03: 01 в основном имели более низкий риск. Также авторами с использованием генотипов HLA класса I удалось разработать шкалу риска (RS), которая отражала способность представлять пептиды коронавируса 2 (SARS-CoV-2) набором молекул HLA класса I. Применение построенной модели RS к независимой когорте испанских пациентов показало, что оценка также была применима и к определению тяжести течения заболевания [34].

Nguyen с коллегами изучили белковые профили всего протеома SARS-CoV-2 для более 150 генотипов HLA класса I, для составления карты локусов восприимчивости к COVID-19. Они определили, что аллель HLA-B \* 15:03 обладает высокой способностью к представлению пептидов, консервативных между SARS-CoV-2 и другими патогенными коронавирусами, предполагая, что этот аллель может иметь широкую протективную функцию. Напротив, они предсказали, что HLA-B \* 46: 01 будет связываться с наименьшим количеством пептидов вируса SARS-CoV-2, предполагая, что пациенты, несущие этот аллель, могут иметь более слабый иммунный ответ и иметь предрасположенность к более тяжелым симптомам заболевания. Ранее предполагалось, что этот аллель является маркером восприимчивости к инфекции SARS-CoV. В частности, при коронавирусной инфекции SARS HLA-B \* 46: 01 (P = 0,0008) в значительной степени был ассоциирован с тяжелым течением SARS у населения Азии [27].

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли презентации пептида HLA класса I в развитии специфического иммунного ответа на COVID-19. Однако, не смотря на имеющиеся данные, для полного понимания иммунного ответа на коронавирус SARS - CoV - 2 необходимы крупномасштабные полногеномные исследования с валидацией при участии больших когорт выздоравливающих людей.

#### **Роль генов интерферонов при заражении коронавирусной инфекцией**

Интерфероны вырабатываются в ответ на внутриклеточное внедрение патогена и отвечают за правильное формирование иммунного ответа: активацию отдельных клонов клеток иммунной системы, выработку специфических иммуноглобулинов [10]. Существуют четкие доказательства, указывающие на важную роль IFN в развитии SARS и других инфекций CoV. В сыворотках пациентов с SARS выявлено наличие высоких уровней IL-1, IL-6, INF $\gamma$ , CCL2, CXCL10, IL-8 и продуктов генов, стимулированных интерфероном. Высокие уровни экспрессии IFN-стимулированных генов, таких как CD58, IFNAR1 и IFNGR1, и IFN-стимулированных хемокинов CXCL10 и CCL2 наблюдались в другой когорте пациентов с SARS и коррелировали с тяжестью патогенеза. Значительное усиление экспрессии гена CXCL10 наблюдалось в тяжелой фазе у пациентов, умерших от SARS. Эти данные подтверждаются исследованиями на пациентах

с MERS, в которых была обнаружена повышенная регуляция гена *CXCL10* в сыворотке пациентов, у которых развилась пневмония. *CXCL10* и *INFα* также коррелировали с тяжестью заболевания [39].

В исследовании группы китайских ученых из Гонконга включавших пациентов с SARS ( $n = 495$ ) и здоровых людей в контрольной группе ( $n = 578$ ) было проведено генотипирование по панели SNP маркеров, таких как *IFNγ*, *IL-10*, *TNFα*, *IL-12*, *RANTES*, *IL-10*, *Mig* и *MCP-1*. Было выявлено, что полиморфизм аллелей *IFNγ* + 874A и *RANTES-28G* в значительной степени ассоциированы с восприимчивостью коронавирусной инфекции SARS и высокими показателями смертности пациентов. Аллель + 874A чаще выявлялась у пациентов с SARS (83,1%) по сравнению с контрольной группой (66,3%, значение  $P < 0,001$ ). Носители гомозиготного генотипа *IFNG* + 874 AA имели пятикратный риск развития SARS (OR 5,19,  $P < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов с генотипами GC и GG гена *RANTES-28* риск развития инфекции SARS повышался в 3 раза (OR 3,28 и 3,06, соответственно,  $P < 0,0001$ ) [21].

Важность передачи сигналов IFN в ответ на коронавирусную инфекцию была хорошо продемонстрирована на нокаутных моделях мышей. Мыши с дефицитом передачи сигналов IFN типа I, II и III обладали повышенной восприимчивостью к адаптированным к мышам штаммам SARS-CoV. Исследования с использованием мышей, нокаутных по генам *IFNAR1* и *IFNLR1* или *STAT1*, выявили более высокую репликацию SARS-CoV в легких и замедленный клиренс вируса [28].

#### Интерлейкин-6 и воспалительные факторы при COVID-19

В ретроспективном многоцентровом исследовании включавшем 150 подтвержденных случаев COVID-19 в Ухане, проведенном агентством по прогнозированию летального исхода, была рассмотрена критическая роль преувеличенных воспалительных реакций, ведущих к патологии, связанной с инфекциями SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 и MERS [37]. Высвобождение провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-1β, TNFα) в ходе инфекции, называемое «цитокиновый шторм», связано с развитием тяжелого альвеолярного повреждения и воспаления / патологии легких, характерных для ОРДС. Среди факторов, связанных с повышенной тяжестью COVID-19 и летальным исходом (например, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, лимфопения, вторичные инфекции), повышенный уровень ферритина, D-димера, С-реактивного белка и повышенный уровень цитокинов в сыворотке IL-2R, IL-6, IL-10 и TNF-α ( $P = 0,001$  и  $P = 0,04$ , соответственно, при сравнении тяжелого и легкого COVID-19 случаев) коррелировали с тяжестью течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, хроническое воспаление является одной из ключевых характеристик старения, ожирения и некоторых сопутствующих заболеваний (например, гипертонии, диабета), которые влияют на клиническое течение и исход COVID-19 [35].

Интерлейкин-6 (IL-6) является провоспалительным цитокином с плейотропными функциями и

специфическими эффектами в микросреде легких во время вирусных инфекций. Он может иметь противоположные эффекты, стимулируя адаптивные иммунные ответы антиген-специфическими В-клетками и CD8 + Т-клетками и способствуя выживанию фагоцитов, но он также может способствовать несбалансированной дифференцировке Т-клеток Th2 и Th17 по сравнению с дифференцировкой Т-клеток Th1, усиливая повреждение легочной ткани. отек и проницаемость сосудов, а также способствуют проникновению провоспалительных макрофагов и нейтрофилов. Было продемонстрировано, что пневмония COVID-19 характеризуется нарушением регуляции иммунной системы с чрезмерной выработкой IL-6 и что повышенные уровни IL-6 связаны с дыхательной недостаточностью и смертью у пациентов с COVID-19 и могут служить маркером для прогнозирования [47]. Исследования, предполагающие роль полиморфизма гена *IL-6* в прогрессировании COVID-19, были проведены в мета-анализе 671 тяжелых случаев бактериальной и вирусной пневмонии, отличной от COVID-19, и 2910 случаев бактериальной и вирусной пневмонии легкого течения. В результате была выявлена значительная ассоциация аллели *IL-6-174C* с более высоким уровнем IL-6 и с более тяжелым течением пневмонии (аллель С против аллели G, OR-1,33, 95% CI 1,04-1,69,  $P = 0,019$ ) [19]. Учитывая важность генетических факторов хозяина в восприимчивости к инфекционным заболеваниям, вероятная ассоциация между генетическим полиморфизмом IL-6 и COVID-19 требует всестороннего исследования в крупных популяционных исследованиях.

#### Генетические варианты коронавируса SARS-CoV-2

Преыдущие исследования близкородственных коронавирусов SARS и MERS показали, что генетические вариации хозяина могут быть ключевым фактором, влияющим на восприимчивость, тяжесть и общие клинические исходы COVID-19 при заражении SARS-CoV-2. Однако, следует учитывать, что изменения в геноме вируса в результате мутаций или рекомбинации также могут повлиять на все аспекты жизненного цикла вируса, включая трансмиссивность, клеточный тропизм и тяжесть заболевания. Фактически, мутации в геноме SARS-CoV-2 являются самым простым объяснением широкого разнообразия клинических исходов, наблюдаемых при COVID-19. В геномах вирусов с одноцепочечной РНК мутации накапливаются со скоростью  $10^{-6}$ - $10^{-4}$  за цикл репликации, что значительно выше, чем скорость мутаций в геноме человека ( $10^{-8}$  на поколение) [40]. Это приводит к накоплению множества квазивидов в пределах одного инфицированного человека, что может объяснить наблюдаемые различия в симптомах и тяжести заболевания.

Определенные мутации могут дать вирусу явные эволюционные преимущества, такие как изменение первичного эпитопа, чтобы опосредовать уход от иммунной системы хозяина, или изменение факторов вирулентности для усиления передачи. Эти мутации



могут установиться в результате естественного отбора или давления отбора вакцин и впоследствии привести к появлению новых вирусных штаммов. Forster и др. сообщили об идентификации трех основных типов вариантов (A, B, C) SARS-CoV-2 после филогенетического анализа 160 вирусных геномов [11]. Интересно, что вирусы B-типа (T8782C + C28144T) были ограничены Восточной Азией, в то время как вирусы A (T29095C) и C-типа (T8782C + C28144T + G26144T) преобладали в Европе и Северной Америке. Мониторинг глобального распространения вируса в реальном времени предполагает, что в настоящее время циркулируют до восьми штаммов SARS-CoV-2, хотя они продолжают поддерживать высокую степень сходства последовательностей. Это согласуется с наблюдениями эпидемиологических исследований в Италии и США, предполагающими, что только 4-10 стабильных несинонимичных мутаций были внесены в геном SARS-CoV-2 с момента его появления в Ухане несколько месяцев назад [45]. Важно отметить, что одна такая мутация в S-белке (p.D614G), по-видимому, значительно увеличивает трансмиссивность SARS-CoV-2, при этом штаммы, несущие эту мутацию, быстро распространились по Европе и США с момента своего происхождения. Сообщалось, что люди, инфицированные вариантом 614D, имеют более высокий уровень летальности, чем люди, инфицированные вариантом 614G. Авторы предполагают, что дифференциальная стабильность белка S (и связывание с ACE2) может играть роль в различных курсах заболевания [4].

*Pachetti и его коллеги* охарактеризовали восемь повторяющихся мутаций в 220 клинических образцах, одна из которых (P323L) была проксимальнее предполагаемого антивирусного сайта связывания в РНК-зависимой РНК-полимеразе (RdRp) [30]. Подобные мутации в RdRp других вирусов были связаны с устойчивостью к противовирусной терапии. Jia et al. Недавно сообщили о филогенетическом анализе вирусного гликопротеина S из 106 изолятов SARS-CoV-2 из 11 стран. В то время как S-гликопротеин был в значительной степени консервативным среди этих образцов, вариант из Индии был идентифицирован с мутацией (p.R408I) в RBD и, как было предсказано, значительно изменил аффинность связывания с ACE2 [16]. Более крупное исследование Ou et al. выявило 32 несинонимичные мутации в RBD гликопротеина S в 1609 вирусных геномах и использовало моделирование молекулярной динамики для характеристики их связывания с ACE2. Было предсказано, что три из этих вариантов (p.V367F, p.W436R и p.D364Y) имеют аффинность связывания с ACE2, которая в 100 раз выше, чем у SARS-CoV-2 дикого типа, что позволяет предположить, что эти варианты могут быть более заразными [29].

Не смотря на усилия больших объединенных коллективов ученых, врачей и специалистов смежных областей, на сегодняшний день необходимо продолжать исследования для изучения мутаций коронавируса SARS-CoV-2 у инфицированных людей, чтобы определить, существует ли причинно-

следственная связь между появлением конкретных мутаций и тяжестью течения заболевания.

### **Заключение**

Пандемия COVID-19 привлекла внимание к тому факту, что инфекции являются и остаются единственной неизбежной, непредсказуемой и катастрофической медицинской угрозой для человечества, способные убить сотни тысяч людей в течение небольшого периода времени. Сложившаяся в мире ситуация в целом должна заставить задуматься об альтернативном подходе к изучению инфекционных заболеваний.

Главным вопросом остается механизм высокой индивидуальной клинической вариабельности иммунной реакции на восприимчивость к коронавирусной инфекции COVID-19 и степень тяжести ее течения от бессимптомных случаев до высокой смертности среди населения. До сих пор влияние генетики хозяина на индивидуальную восприимчивость COVID-19 было в значительной степени недооценено. Пришло время более всесторонне изучить гипотезу о том, что клинические проявления инфекций человека, в том числе вызванные коронавирусом SARS-CoV-2, могут определяться генетикой человека, по крайней мере, в случаях, когда они устойчивы к инфекции либо имеют высокий риск к тяжелому течению заболевания. Смена парадигм откроет новые возможности для изучения взаимодействий между хозяином и патогеном в ходе эволюции, усиление контроля текущей угрозы коронавирусной инфекции COVID-19 среди населения и развития инфраструктуры, необходимой для предотвращения будущих угроз. Мы надеемся, что данный обзор поможет заполнить пробелы в и проложить путь для подтверждающих исследований на экспериментальном и клиническом уровнях.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** - не заявлен.

**Финансирование** - Работа выполнена при поддержке грантового финансирования по научным и научно-техническим проектам на 2021-2023 годы. Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках гранта ИРН BR10965764 «Оценка влияния клинко-функциональных, иммунологических и генетических факторов на тяжесть течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома».

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

### **Литература:**

1. Abel L., Alcais A., Schurr E. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections // Curr. Opin. Immunol. 2014. Vol.30. P.72-8.
2. Ahmed-Hassan H., Sisson B., Shukla R.K., Wijewantha Y., Funderburg N.T., Li Z. Liyanage N.P. M. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic

- Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01979.
3. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy // *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047878.
  4. Becerra-Flores M., Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate // *Int J Clin Pract*. 2020. Vol.7. doi: 10.1111/ijcp.13525.
  5. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol. 106. P. 5871–5876. doi:10.1073/pnas.0809524106.
  6. Benetti E., Tita R., Spiga O., et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population // *medRxiv*. - 2020. doi:10.1101/2020.04.03.20047977.
  7. Brest P., Refae S., Mograbi B., Hofman P., Milano G. Host Polymorphisms May Impact SARS-CoV-2 Infectivity // *Trends in Genetics*. 2020. doi:10.1016/j.tig.2020.08.003.
  8. Casanova J.L., Su H.C., Effort C.H.G. A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection // *Cell*. 2020. Vol.181. P.1194–99.
  9. COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic // *Eur. J. Hum. Genet*. 2020. Vol. 28. P. 715–718.
  10. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., Watling D., Briscoe J., Kerr I.M. The Antiviral Response to Gamma Interferon // *J. Virol*. 2002. Vol. 76. P. 9060–8.
  11. Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. Vol. 117. P.9241-9243.
  12. Gattlinger P., Borochova K., Dorofeeva Y., Henning R., Kiss R., Kratzer B., et al. Antibodies in serum of convalescent patients following mild COVID-19 do not always prevent virus-receptor binding // *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14523.
  13. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461. P. 399-401.
  14. Heinrich A. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein // *J. Virol*. 2014. Vol.88. P.1293–1307.
  15. Iturrieta-Zuazo I., Rita C.G., García-Soidán A., de Malet Pintos-Fonseca A., Alonso-Alarcón N., Pariente-Rodríguez R. et al. Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: a pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients // *Clin Immunol*. 2020. Vol. 219. doi: 10.1016/j.clim.2020.108572.
  16. Jia Y., Shen G., Zhang Y., et al. Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity // *bioRxiv*. - 2020. doi:10.1101/2020.04.09.034942.
  17. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2012. Vol.491. P. 119-24.
  18. Keicho N., Itoyama S., Kashiwase K. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population // *Hum. Immunol*. 2009. Vol. 70. P. 527–531. doi:10.1016/j.humimm.2009.05.006.
  19. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans // *J Biomol Struct Dyn*. 2020. P. 1-4. doi:10.1080/07391102.2020.
  20. Kratzer B., Trapin D., Ettl P., Körmöczy U., Rottal A., Tuppy F., et al. Immunological imprint of COVID-19 on human peripheral blood leukocyte populations // *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14647.
  21. Lau Y.L., Peiris J.S. Association of cytokine and chemokine gene polymorphisms with severe acute respiratory syndrome // *Hong Kong Med J*. 2009. Vol. 15 (Suppl 2). P.43-46.
  22. Li G., Chen X., Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus // *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349. P. 508–509. doi:10.1056/NEJM200307313490520.
  23. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. Vol.10. P.102–108.
  24. Liu J., Wu P., Gao F. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A\*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein // *J. Virol*. 2010. Vol. 84. P. 11849–11857. doi:10.1128/JVI.01464-10.
  25. Liu D., Cui P., Zeng S. et al. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: a multicenter, retrospective, cohort study // *E Clinical Medicine*. 2020. Vol.25 https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100471.
  26. Monreal E., Sainz de la Maza S., Fernández-Velasco J.I., Natera-Villalba E., Rita C.G., Villar L.M. The Impact of Immunosuppression and Autoimmune Disease on Severe Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 // *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol.41. P. 315–323. doi:10.1007/s10875-020-00927-y.
  27. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2 // *J Virol*. 2020. Vol. 94. P. e00510–20.
  28. Niemeyer D., Zillinger T., Muth D. Middle East respiratory syndrome coronavirus accessory protein 4a is a type I interferon antagonist // *J. Virol*. 2013. Vol. 87. P.12489–12495. doi:10.1128/JVI.01845-13.
  29. Ou J., Zhou Z., Dai R., et al. Emergence of RBD mutations in circulating SARS-CoV-2 strains enhancing the structural stability and human ACE2 receptor affinity of the spike protein // *bioRxiv*. - 2020. doi:10.1101/2020.03.15.991844.
  30. Pachetti M., Marini B., Benedetti F., et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant // *J Transl Med*. 2020. Vol.18. P.179.
  31. Perlman S.J. Netland Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis // *Nat. Rev. Microbiol*. 2009. Vol.7. P.439–450. doi:10.1038/nrmicro2147.

32. Picard C., Gaspar H.B., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // *J Clin Immunol*. 2018. Vol. 38. P. 96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
33. Pinto B.G., Oliveira A.E., Singh Y., et al. ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19 // *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.21.20040261.
34. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M., Caputo M., Citro M., Abate M., et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19 // *J Transl Med*. 2020. Vol.18. pp.352. doi: 10.1186/s12967-020-02515-5.
35. Puja Mehta, McAuley Daniel F., Michael Brown, Emilie Sanchez, Tat-tersall Rachel S., Manson Jessica J. COVID-16: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P.1033–034.
36. Pya Y.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Medressova A.T., Andossova S.A., Dzhetybayeva S.K., Novikova S.P. New mechanical circulatory support devices as an alternative to the heart transplantation in end-stage heart failure patients // *Clinical and Experimental Surgery*. 2017. Vol. 5. P. 7-14.
37. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*. 2020. Vol 46. P. 846-848.
38. Russo R., Andolfo I., Lasorsa V.A., Iolascon A., Capasso M. Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor *TMPRSS2* in different populations // *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.23.057190.
39. Sainz B., Mossel E.C., Peters C.J., Garry R.F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) // *Virology*. 2004. Vol. 329. P. 11–7.
40. Sanjuan R., Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation // *Cell Mol Life Sci*. 2016. Vol. 73. P.4433-4448.
41. Severe Covid-19 GWAS Group et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol.383. P. 1522–1534.
42. Shang J., Ye G., Shi K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // *Nature*. 2020. Vol. 581. P. 221–224.
43. 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 // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 1-12.
44. Stawiski E.W., Diwanji D., Suryamohan K., et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility // *bioRxiv*. - 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.024752.
45. The Nextstrain Team. Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global sampling. <https://nextstrain.org/ncov/global> 2020. Accessed 11 Oct 2021.
46. Thye T., Owusu-Dabo E., Vannberg F.O., et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis // *Nat Genet*. 2012. Vol.44. P. 257-9.
47. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia // *Medicina Clinica*. 2020. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.002.
48. Wang H., Yang P., Liu K. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway // *Cell Res*. 2008. Vol.18. P.290–301. doi:10.1038/cr.2008.15.
49. Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol*. 2016. Vol.14. P. 523–534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
50. World Health Organization. Novel coronavirus – China. 2020. [www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/](http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/). (Accessed 11 Oct 2021).
51. Xiao G. et al. CXCL16/CXCR6 chemokine signaling mediates breast cancer progression by pERK1/2-dependent mechanisms // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. P. 14165–14178.
52. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Resp. Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
53. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R., Good S.V., Babenko D., Shevtsov A., Zhunussov Y. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study // *The Lancet Regional Health*. 2021. doi:10.1016/j.lanep.2021.100096.
54. Zhang F., Liu H., Chen S., et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy // *Nat Genet*. 2011. Vol.43. P. 1247-51.
55. Zhao J., Li K., Wohlford-Lenane C. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2014. Vol. 111. P. 4970–4975.

**Контактная информация:**

\*Айткулова Акбота Маратовна – ассистент исследователя, Школа социальных и гуманитарных наук, Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, улица Кабанбай батыра 53, блок С4, S1, оф. 420.

Моб. телефон: +77755142323

e-mail: akbota.aitkulova@nu.edu.kz