

УДК 575.174.015.3; 616.92

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА ЧЕЛОВЕКА И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.М. Бутусов, О.В. Круско, П.К. Потапов, Д.С. Деревянкин, В.Д. Заграничнов, С.С. Малышкин, Е.А. Журбин

Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

Резюме. Рассматриваются наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека и генов врожденного иммунитета, ассоциированные с различной степенью тяжести течения острой респираторной инфекции — COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. По мере накопления данных стало ясно, что вирус SARS-CoV-2 проявляет значительную региональную, этническую и индивидуальную специфичность. Это связано с генетическими особенностями популяционных групп. Для более успешной терапии и вакцинопрофилактики инфекции требуется достоверно знать связь генотипа человека со степенью тяжести течения COVID-19 (бессимптомная, легкая, среднетяжелая, тяжелая, крайне тяжелая вплоть до летальных исходов). При этом также известно, что система врожденного иммунитета стоит на первой линии защиты от проникновения в организм патогенных возбудителей, а система лейкоцитарного антигена человека кодирует одноименные молекулы на поверхности клеток, которые осуществляют презентацию различных антигенов, в том числе возбудителей вирусных инфекций, и определяют тяжесть течения многих заболеваний, поэтому для анализа были выбраны гены этих систем. Такой подход позволяет оценить вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания у здоровых и зараженных людей, что в свою очередь способствует правильному выстраиванию стратегии терапии, фармакотерапии пациентов и вакцинопрофилактики населения, а также созданию новых противовирусных как терапевтических, так и профилактических лекарственных средств. Вместе с тем генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 требует дальнейшего изучения, так как нет однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; гены лейкоцитарного антигена человека; гены врожденного иммунитета; острая респираторная инфекция; иммунный ответ; патогенные возбудители; популяционная группа.

Как цитировать:

Бутусов А.М., Круско О.В., Потапов П.К., Деревянкин Д.С., Заграничнов В.Д., Малышкин С.С., Журбин Е.А. Полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека и врожденного иммунитета, ассоциированные с разной степенью тяжести течения новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

POLYMORPHISMS OF LEUKOCYTE GENES HUMAN AND CONGENITAL ANTIGEN IMMUNITY ASSOCIATED WITH DIFFERENT THE SEVERITY OF THE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTIONS

A.M. Butusov, O.V. Krusko, P.K. Potapov, D.S. Derevyankin, V.D. Zagranichnov, S.S. Malyshkin, E.A. Zhurbin

Military Innovation Technopolis "ERA", Anapa, Russia

ABSTRACT. The most significant single nucleotide human leukocyte antigen genes polymorphisms and innate immunity genes associated with varying degrees of acute respiratory infection severity are considered—COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. As data accumulated, it became clear that the SARS-CoV-2 virus exhibits significant regional, ethnic, and individual specificity. This is due to the population groups' genetic characteristics. This is necessary to reliably know the human genotype relationship with the COVID-19 course severity (asymptomatic, mild, moderate, severe, and extremely severe up to fatal outcomes) for more successful therapy and vaccination. At the same time, it was also known that the innate immunity system is on the first line of defense against the pathogenic penetration into the body, and the human leukocyte antigen system encodes molecules of the same name on the surface of cells that present various antigens, including viral infection pathogens, and determine the severity of the course of many diseases; therefore, these systems' genes. This approach makes it possible to assess the likelihood of a severe and extremely severe disease course in healthy and infected people, which in turn contributes to the correct therapy strategy, pharmacotherapy, and vaccination, as well as to create new antiviral therapeutic and preventive medicines. The genetically determined immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 infection requires further study, since there is no unambiguous opinion about the leading mechanism that determines disease severity.

Keywords: single nucleotide polymorphism; human leukocyte antigen genes; innate immunity genes; acute respiratory infection; immune response; pathogenic pathogens; population group.

To cite this article:

Butusov AM, Krusko OV, Potapov PK, Derevyankin DS, Zagranichnov VD, Malyshkin SS, Zhurbin EA. Polymorphisms of leukocyte genes human and congenital antigen immunity associated with different the severity of the course of the new coronavirus infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108133>

Received: 23.05.2022

Accepted: 11.09.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

В начале декабря 2019 г. в китайской провинции Хубэй были зарегистрированы случаи тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с коронавирусом 2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — SARS-CoV-2), способным вызывать у людей тяжелые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии. Первый случай такой пневмонии был официально зарегистрирован в г. Ухань 8 декабря 2019 г. [1]. Уже 30 декабря 2019 г. медицинское управление городского комитета здравоохранения г. Ухань уведомило о появлении пневмонии неизвестной этиологии. 12 января 2020 г. заболевание получило название Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [2]. К началу 2022 г. в мире зарегистрировано более 400 млн случаев COVID-19 и приблизительно 6 млн смертей [3]. В России к этому времени заразилось 18 379 583 человек, из которых 380 076 умерли¹.

В литературе обнаружены данные о наличии в гено-типе человека некоторых полиморфных вариантов генов, которые могут влиять на тяжесть течения и летальность заболевания COVID-19. Каждый однонуклеотидный полиморфизм генов различных групп может иметь значение при выявлении предрасположенности к более тяжелому течению заболевания и определении стратегии вакцино-профилактики [4–6].

Цель исследования — выявить наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы генов лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen — HLA) и генов врожденного иммунитета, ассоциированные с различной степенью тяжести течения COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена отечественная и зарубежная научная литература, отражающая роль полиморфизмов генов HLA и врожденного иммунитета, ассоциированных с разной степенью тяжести течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунная реакция на коронавирусную инфекцию. Роль врожденного иммунитета. При попадании в организм вируса SARS-CoV-2 первичный иммунный ответ осуществляется посредством активации толл-подобных рецепторов (рецепторы врожденного иммунитета), принадлежащих семейству рецепторов врожденного иммунитета. Помимо этого, они участвуют в регуляции экспрессии цитокинов, непрямои активации адаптивной иммунной системы и распознавании молекулярных

паттернов, ассоциированных с патогенами [5, 7]. Затем активируются воспалительные пути, включая клеточный сигнальный путь интерферона (IFN), фактора некроза опухоли α — ядерный путь фактор-каппа, путь толл-подобного рецептора, путь T-клеточного рецептора, путь янус-киназа — преобразователь сигналов и активатор транскрипции (janus kinase — signal transducer and activator of transcription — JAK-STAT) и т. д. Низкие уровни противовирусных интерферонов, высокие уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 β , ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17 и фактора некроза опухоли- α) и хемокинов (CCL-2, CCL-3, CCL-5, CCL-7, CXCL-10) продуцируются различными иммунологическими клетками при контакте с вирусом [6–11]. Чрезмерная секреция этих цитокинов из провоспалительных клеток приводит к неконтролируемой воспалительной реакции, которая играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 и осложняет течение инфекции [12].

Клеточный сигнальный путь IFN является основным врожденным иммунным ответом для предотвращения репликации вируса на ранних стадиях заражения [12]. Интерфероны участвуют в передаче сигналов через сигнальный путь JAK-STAT (в основном гены JAK1 и JAK2), что вызывает активацию различных генов и белков, таких как ИЛ-6 и прочих, контролируемых IFN, для инактивации вирусов в клетках-хозяевах. При этом путь JAK/STAT является главным сигнальным путем цитокинов и играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма [11]. Этот путь преобразует внеклеточные сигналы в транскрипционные ответы [12]. Нарушение регуляции передачи сигналов JAK/STAT приводит к аномальным иммунным реакциям. Ингибирование JAK играет основополагающую роль в снижении уровня цитокинов [13].

С прогрессированием цитокинового шторма у пациентов, страдающих COVID-19, связана дисфункция ренин-ангиотензиновой системы [10]. Связывание S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) приводит к снижению его экспрессии и поражению легких [4, 14].

Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета. При исследовании иммунопатологических изменений у пациентов, страдающих COVID-19, выявлена связь непрерывно активирующихся IFN с тяжелой формой заболевания [2, 6, 7]. При этом более высокий уровень IFN γ наблюдался у переболевших пациентов по сравнению с пациентами со смертельным исходом [15]. Также показано, что у пациентов с легким течением заболевания обнаружена положительная корреляция с экспрессией нескольких участков IFN-III, что не наблюдалось у пациентов с тяжелой и крайне степенью тяжести заболевания. Исходя из этого, изменения в генах, отвечающих за врожденный иммунитет, могут привести к высокой восприимчивости организма человека к вирусу SARS-CoV-2 [16, 17].

Установлена ассоциация генетического маркера rs12979860 гена IFNL4 (interferon lambda 4) с риском

¹ Коронавирус-монитор — интерактивная карта распространения и статистика COVID-19 по данным Роспотребнадзора РФ. [Дата обращения: 11.07.2022]. Доступ по ссылке: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>.

развития заболевания COVID-19. Так, аллель T был значительно сверхэкспрессирован у пациентов, страдающих COVID-19, по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Частота генотипа CC была значительно выше в группе здоровых людей по сравнению с переболевшими (55,51 и 37,85% соответственно) [18]. Полиморфизм rs8099917 гена IFNL4, где частота аллеля T по сравнению с G значительно выше у пациентов, переболевших COVID-19 (0,808 и 0,429 соответственно), чем у здоровых. Такие же выводы можно сделать об аллеле A однонуклеотидного полиморфизма гена IFNL4 rs12980275, так как его частота встречаемости среди переболевших пациентов выше, чем среди умерших (0,774 и 0,428 соответственно) по сравнению с G аллелем [19].

Показано, что пациенты с генотипом CC гена IFNL3 rs12979860 имеют более высокий риск инфицирования COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Однако генотип TC связан с более тяжелыми симптомами и высоким уровнем летальности по сравнению с другими генотипами. У пациентов с генотипами TC и CC заболевание чаще проходит в тяжелой форме по сравнению со случаями TT генотипа. Эти данные свидетельствуют о том, что врожденный иммунитет тесно связан с исходом инфекции SARS-CoV-2 [20].

Также установлена ассоциация ответа хозяина на инфекцию SARS-CoV-2 в сербской популяции полиморфизмов в генах: rs5030737, rs1800450 и rs1800451 в гене лектин, связывающий маннозу 2 (mannose binding lectin 2 — MBL2), его роль заключается в распознавании паттернов в первой линии защиты, и rs751350524, rs753837415 и rs1021340095 в гене 2'-5'-олигоаденилат-синтетаза 1 (2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 — OAS1, который активирует латентную РНКазу L, что приводит к деградации вирусной РНК и ингибированию репликации вируса [20]. На основании однородности выборки в исследовании из европеоидной популяции сделаны выводы, что два варианта с потенциально повреждающим действием: rs5030737 и rs1800451 гена MBL2, имеющие аллельную частоту 8 и 14% соответственно — являются популяционно-специфичными маркерами, которые следует рассматривать для изучения ассоциации у пациентов, страдающих COVID-19, в европейской популяции [21, 22]. Также показано, что две однонуклеотидные замены rs10735079(A) и rs6489867(T), которые связаны со сниженной экспрессией гена OAS1, имеют высокий уровень ассоциации с тяжелым течением COVID-19 [23].

Однонуклеотидный полиморфизм rs12252-C/C в гене интерферон-индуцированный трансмембранный белок 3 (interferon-induced transmembrane protein 3 — IFITM3, который является фактором риска тяжелого гриппа, также был обнаружен у пациента, страдающего COVID-19 [24]. Индуцированный IFN трансмембранный белок-3 генетического варианта rs12252-C связан с тяжестью заболевания COVID-19. Гомозиготы по аллелю C rs12252 в гене IFITM3 ассоциируются с более тяжелым течением заболевания

в зависимости от возраста, что подтверждает роль IFITM3 в патогенезе заболевания [24].

Гликопротеин AHSG (α 2-Heremans-Schmid glycoprotein), необходимый для дезактивации макрофагов эндогенными катионами, связан с регуляцией воспалительного процесса [25]. Вариант rs2248690 гена AHSG влияет на транскрипционную активность промотора гена AHSG и, таким образом, регулирует уровень белка AHSG в крови [22]. Генотип AA rs2268690 связан с более высокой концентрацией белка AHSG в крови и является протективным для развития тяжелого острого респираторного синдрома. Кроме того, вариант rs2248690 ассоциирован с восприимчивостью к атипичной пневмонии [25, 26].

Имеет место ассоциация между тяжестью течения COVID-19 и аллелями rs8176747, rs41302905, и rs8176719, определяющими группы крови в китайской популяции [25]. Кровь выполняет защитную функцию, являясь одним из основных факторов иммунитета [22]. Показано, что у носителей O(I) реже наблюдается тяжелое течение COVID-19, и, наоборот, у носителей A(II) оно возникает чаще [27].

Фермент дипептидилпептидаза 4 (dipeptidyl peptidase-4 — DPP4) является внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой, участвует в нескольких физиологических процессах, включая регуляцию метаболизма глюкозы, инсулина, а также в иммунной реакции. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена DPP4 (rs13015258 — C аллель), который ассоциируется с высокой экспрессией и ростом летальности среди пациентов, страдающих COVID-19 на фоне сахарного диабета 2-го типа [28].

Генетические полиморфизмы генов HLA. Комплекс генов HLA — это локус генов, расположенный на 6-й хромосоме, который кодирует белки, известные как основной комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC). Они представляют собой специфическую группу молекул, экспрессируемых на поверхность клеток и имеющих решающее значение для распознавания несамостоятельных молекул приобретенной иммунной системой [29–31]. Основная функция MHC — связывать и раскрывать антигены, полученные от патогенов, чтобы репрезентировать их соответствующим T-лимфоцитам, активируя иммунный ответ организма. В частности, молекулы MHC I класса раскрывают пептидные антигены, присутствующие в цитоплазме, активируя ответ T-клеток, а молекулы MHC II класса раскрывают пептидные антигены, присутствующие во внеклеточном пространстве, также активируя ответ T-клеток [31, 32].

Ассоциацию полиморфизмов генов группы HLA с тяжестью протекания коронавирусной инфекции подтверждают исследования сродства связывания молекул HLA с вирусными пептидами [33–35]. Также показана высокая вероятность осложненного течения COVID-19 для пациентов, имеющих полиморфизмы HLA-B*46:01, HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02, и, напротив,

низкая вероятность при полиморфизмах HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 и HLA-C*12:03 [33]. Полиморфизмы антигенов системы HLA, такие как HLAB*07:03, HLA-DRB1*12:02 и HLA-Cw*08:01, высокоассоциированы с восприимчивостью к коронавирусам, в то время как аллели HLA-DPB1*03:01 и HLA-Cw*15:02 связаны с низким риском развития коронавирусной инфекции. Аллель HLA-A*01:01 связан с высоким риском летального исхода, тогда как HLA-A*03:01 — с низким. Гомозиготность по аллелю HLA-A*01:01 ассоциирована со смертельным исходом инфицированных COVID-19 [34].

Были найдены ассоциации между HLA-A*02:01 генотипом, определяющим сравнительно низкую связывающую способность с SARS-CoV-2 антигенами, по сравнению с индидуумами с генотипом HLAA*11:01 или HLA-A*24:01, развивающимися более эффективный Т-клеточный опосредованный

противовирусный ответ на инфекцию [36]. Вместе с тем в популяциях, например, на территории Японии, где был более распространен генотип HLA-A*02:01, отмечалась статистически значимая более высокая заболеваемость COVID-19 по сравнению с теми, где преобладал генотип HLA-A*24:02 и HLAA*11:01 (Океания и др.) [37].

Исследования генотипов пациентов, больных COVID-19, позволили выявить группы рисков (полиморфизмы, ассоциированные с тяжелым и осложненным течением болезни) и протективных (полиморфизмы, ассоциированные с легкими бессимптомным течением болезни) полиморфизмов (табл. 1). Данные об ассоциации со степенью тяжести течения COVID-19 полиморфизмов HLA-B*54:01, HLAA*02:04 остаются противоречивыми [38–40].

Отмечено, что HLA-A и HLA-C обладают относительно большей и наименьшей способностью репрезентировать

Таблица 1. Полиморфизмы генов HLA, ассоциированные с вероятностью различного течения COVID-19

Table 1. Polymorphisms of HLA genes associated with the probability of different COVID-19 course

Рисковые полиморфизмы	Протективные полиморфизмы
HLA-A*01:01 [34]	HLA-A*02:02 [34, 38]
HLA-A*25 [38]	HLA-A*02:03 [38]
HLA-A*25:01 [38]	HLA-A*02:05 [38, 39]
HLA-A*25:02 [29]	HLA-A*02:06 [38, 39]
HLA-B*08 [39]	HLA-A*02:09 [38]
HLA-B*15:01 [29]	HLA-A*02:11 [38]
HLA-B*15:27 [34, 39]	HLA-A*02:12 [29]
HLA-B*27:07 [39]	HLA-A*02:22 [29]
HLA-B*46:01 [36, 38, 39]	HLA-A*02:24 [29]
HLA-B*51 [38]	HLA-A*02:35 [29]
HLA-B*55:01 [38]	HLA-A*02:40 [29]
HLA-B*55:07 [41]	HLA-A*11:01 [39]
HLA-B*55:12 [41]	HLA-A*24:02 [34, 39]
HLA-B*56:01 [41]	HLA-B*14 [38]
HLA-C*01 [34, 41]	HLA-B*15:03 [31, 38]
HLA-C*01:02 [38, 39]	HLA-B*18 [29]
HLA-C*03 [29]	HLA-B*49 [29]
HLA-C*04:01 [38]	HLA-B*52:01 [29]
HLA-C*05 [34]	HLA-C*12:02 [39]
HLA-DRB1*01:01 [41]	HLA-C*12:03 [39]
HLA-DRB1*14:04 [38]	HLA-DRB1*12:01 [40]
HLA-DRB1*15:01 [38]	HLA-DPB1*03:01 [40]
HLA-DQA1*01:01 [41]	HLA-A*03:01 [39]
HLA-DQA1_509 [41]	HLA-A*02:05-B*58:01-DRB1*08:01 [39, 40]
HLA-B*07:03 [40]	HLA-A*02:05-B*58:01-C*07:01 [39, 40]
HLA-DQB1*06:02 [41]	HLA-Cw*15:02 [40]
HLA-DRB1*12:02 [40]	HLA-A*24:01 [39]
HLA-Cw*08:01 [40]	HLA-A*11:01 [39]

SARS-CoV-2 соответственно, а HLA-B преимущественно включает восприимчивость к COVID-19. Люди с аллелями HLA-A*25:01, HLA-A*25:02, HLA-B*46:01, HLA-C*01:02 более предрасположены к инфицированию COVID-19 [29, 36, 39].

Аллели HLA-A*02:02, HLA-A*02:03, HLA-A*02:05, HLA-A*02:06, HLA-A*02:09, HLA-A*02:11, HLA-A*02:12, HLA-A*02:22, HLA-A*02:24, HLA-A*02:35 и HLA-A*02:40, а также HLA-A*24:02, HLA-B*15:03, HLA-B*52:01, HLA-C*12:02 и HLA-C*12:03 являются протективными, так как связывают фрагменты патогенных пептидов [29, 34, 38].

Аллель HLA-B*15:03 обеспечивает более эффективный перекрестный Т-клеточный иммунитет. Полиморфизмы HLA-A*25, HLA-B*08, HLA-B*15:01, HLA-B*15:27, HLA-B*27:07, HLA-B*44, HLA-B*51, HLA-C*01, HLA-C*03, HLA-C*04:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DQA1_509, HLA-DQB1*04 и HLA-DQB1*06:02 были связаны с крайне тяжелым течением заболевания и смертельным исходом, в то время как HLA-B*14, HLA-B*18 и HLA-B*49 показали обратную логарифмически-линейную связь с COVID-19 [29, 38, 41].

Также выявлены два гаплотипа, HLA-A*02:05-B*58:01-DRB1*08:01 и HLA-A*02:05-B*58:01-C*07:01, защищающие от тяжелых последствий COVID-19. Многие ученые предлагают одновременно проводить HLA-типирование

и тестирование на COVID-19 для определения группы риска, чтобы вакцинировать в первую очередь лиц с высоким риском тяжелого течения заболевания в соответствии с данными генетических исследований [39, 40, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение полиморфизмов, рассмотренных в данной статье, позволит оценить вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания COVID-19, что в свою очередь будет способствовать правильно выстроенной стратегии терапии, фармакотерапии пациентов и вакцинопрофилактики населения, а также созданию новых противовирусных как терапевтических, так и профилактических лекарственных средств. Генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 требует дальнейшего изучения, так как нет однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания. Так как гены HLA по-разному влияют на протекание COVID-19, то и вакцины против него могут иметь различную степень связывания с разными генотипами HLA в разных популяциях. Прогнозирование хорошего связывания определенных аллелей HLA и нахождение ведущего механизма иммунного ответа будут способствовать разработке наиболее эффективной вакцины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus // *Epidemiology and Health*. 2020. Vol. 42. ID e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
- Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Старый новый коронавирус // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020. Т. 22, № 2. С. 182–188. DOI: 10.17816/brmma50070
- Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю., и др. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022. № 1. С. 94–100. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
- Saponaro F., Rutigliano G., Sestito S., et al. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives // *Front Mol Biosci*. 2020. Vol. 7. ID e588618. DOI: 10.3389/fmolb.2020.588618
- Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19 // *J Med Virol*. 2021. Vol. 93, No. 5. P. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826
- Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // *Nat Immunol*. 2004. Vol. 5, No. 10. P. 987–995. DOI: 10.1038/ni1112
- Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24, № 2. С. 381–389. DOI: 10.17816/brmma91018
- Van Der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 7. P. 663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, No. 5. ID 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 80, No. 6. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Richardson P.J., Corbellino M., Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 9. P. 1013–1014. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30270-X
- Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission // *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 51, No. 9. P. 843–851. DOI: 10.1111/apt.15731

13. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, No. 6. P. 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-15830C
14. Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., и др. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 1. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma63654
15. Chen Y.-M., Zheng Y., Yu Y., et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage // *EMBO J*. 2020. Vol. 39, No. 24. ID e105896. DOI: 10.15252/embj.2020105896
16. Sposito B., Broggi A., Pandolfi L., et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19 // *Cell*. 2021. Vol. 184, No. 19. P. 4953–4968. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.016
17. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
18. Saponi-Cortes J.M.R., Rivas M.D., Calle-Alonso F., et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19 // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. ID 21185. DOI: 10.1038/s41598-021-00747-z
19. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients // *Virol J*. 2021. Vol. 18. ID 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z
20. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H., et al. Association between interferon-lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients // *Genes*. 2021. Vol. 12, No. 6. P. 830. DOI: 10.3390/genes12060830
21. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M., et al. PNPLA3 and TLL-1 polymorphisms as potential predictors of disease severity in patients with COVID-19 // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 1589. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914
22. Klaassen K., Stankovic B., Zukic B., 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. Vol. 84. ID 104498. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104498
23. Magusali N., Graham A.C., Piers T.M., et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene // *Brain*. 2021. Vol. 144, No. 12. P. 3727–3741. DOI: 10.1093/brain/awab337
24. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019 // *J Infect Dis*. 2020. Vol. 222, No. 1. P. 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
25. Zhu X., Wang Y., Zhang H., et al. Genetic variation of the human α -2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection // *PloS One*. 2011. Vol. 6, No. 8. ID E23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730
26. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Медицинский совет*. 2022. № 4. С. 51–65. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
27. Wu Y., Feng Z., Li P., Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 // *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 509. P. 220–223. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Senapati S., Kumar S., Singh A.K., et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human // *J Genet*. 2020. Vol. 99. ID 53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
29. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019 // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6. ID 344. DOI: 10.1038/s41392-021-00736-8
30. Kulski J.K., Shiina T., Dijkstra J.M. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 10. P. 1270. DOI: 10.3390/cells8101270
31. Ambagala A.P.N., Solheim J.C., Srikumaran S. Viral interference with MHC class I antigen presentation pathway: the battle continues // *Vet Immunol Immunopathol*. 2005. Vol. 107, No. 1–2. P. 1–15. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.04.006
32. Yewdell J.W., Hill A.B. Viral interference with antigen presentation // *Nat Immunol*. 2002. Vol. 3, No. 11. P. 1019–1025. DOI: 10.1038/ni1102-1019
33. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *J Virol*. 2020. Vol. 94, No. 13. ID e00510-20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
34. Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevicius T., et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 423. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
35. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
36. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis // *J Virol*. 2020. Vol. 94, No. 13. ID e00510-20. DOI: 10.1002/jid3.358
37. Mohammadpour S., Torshizi Esfahani A., Halaji M., et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19 // *J Cell Physiol*. 2020. Vol. 236, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
38. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // *FASEB J*. 2020. Vol. 34, No. 7. P. 8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
39. Kiyotani K., Toyoshima Y., Nemoto K., Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2 // *J Hum Genet*. 2020. Vol. 65, No. 7. P. 569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
40. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.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. ID 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5

41. Migliorini F., Torsiello E., Spiezia F., et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature // *Eur J Med Res.* 2021. Vol. 26. ID 84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1

42. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., и др. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021. Т. 23, № 4. С. 147–152. DOI: 10.17816/brmma80760

REFERENCES

- Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiology and Health.* 2020;42:e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
- Moskalev AV, Gumilevskiy BY, Apchel VY, Cygan VN. Old new coronavirus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;22(2):182–188. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50070
- Zaykovskaya AV, Gladysheva AV, Kartashov MYu, et al. *In vitro* study of biological properties of SARS-CoV-2 coronavirus strains related to various genetic variants. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2022;(1):94–100. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-94-100
- Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S, et al. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives. *Front Mol Biosci.* 2020;7:e588618. DOI: 10.3389/fmolb.2020.588618
- Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Tol-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826
- Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2004;5(10):987–995. DOI: 10.1038/ni1112
- Moskalev AV, Gumilevsky BY, Apchel VY, Tsygan VN. Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(2):381–389. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma91018
- Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Richardson PJ, Corbellino M, Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1013–1014. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30270-X
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843–851. DOI: 10.1111/apt.15731
- McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
- Gumilevskiy BY, Moskalev AV, Gumilevskaya OP, et al. Features of immunopathogenesis of a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(1):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma63654
- Chen Y-M, Zheng Y, Yu Y, et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage. *EMBO J.* 2020;39(24):e105896. DOI: 10.15252/embj.2020105896
- Sposito B, Broggi A, Pandolfi L, et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19. *Cell.* 2021;184(19):4953–4968. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.016
- Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
- Saponi-Cortes JMR, Rivas MD, Calle-Alonso F, et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11:21185. DOI: 10.1038/s41598-021-00747-z
- Rahimi P, Tarharoudi R, Rahimpour A, et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Viral J.* 2021;18:221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z
- Agwa SHA, Kamel MM, Elghazaly H, et al. Association between interferon-lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. *Genes.* 2021;12(6):830. DOI: 10.3390/genes12060830
- Grimaudo S, Amodio E, Pipitone RM, et al. PNPLA3 and TLL-1 polymorphisms as potential predictors of disease severity in patients with COVID-19. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:1589. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914

22. Klaassen K, Stankovic B, Zukic B, 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. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104498
23. Magusali N, Graham AC, Piers TM, et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. *Brain.* 2021;144(12):3727–3741. DOI: 10.1093/brain/awab337
24. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(1):34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
25. Zhu X, Wang Y, Zhang H, et al. Genetic variation of the human α -2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One.* 2011;6(8):E23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730
26. Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Medical Council.* 2022;(4):51–65. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;509:220–223. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Senapati S, Kumar S, Singh AK, et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human. *J Genet.* 2020;99:53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
29. Deng H, Yan X, Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:344. DOI: 10.1038/s41392-021-00736-8
30. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic diversity of the major histocompatibility complex in health and disease. *Cells.* 2019;8(10):1270. DOI: 10.3390/cells8101270
31. Ambagala APN, Solheim JC, Srikumaran S. Viral interference with MHC class I antigen presentation pathway: the battle continues. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;107(1-2):1–15. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.04.006
32. Yewdell JW, Hill AB. Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol.* 2002;3(11):1019–1025. DOI: 10.1038/ni1102-1019
33. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
34. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevicius T, et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19. *Front Immunol.* 2021;12:423. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
35. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094
36. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20. DOI: 10.1002/jid3.358
37. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol.* 2020;236(1):49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
38. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.* 2020;34(7):8787–8795. DOI: 10.1096/fj.202001115R
39. Kiyotani K, Toyoshima Y, Nemoto K, Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2. *J Hum Genet.* 2020;65(7):569–575. DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5
40. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, 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;18:352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5
41. Migliorini F, Torsello E, Spiezia F, et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res.* 2021;26:84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1
42. Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, et al. Evaluation of vaccine "Sputnik V" immunogenicity and reactogenicity when it is used in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):147–152. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80760

ОБ АВТОРАХ

*Святослав Сергеевич Малышкин, магистр;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

AUTHORS INFO

*Svyatoslav S. Malyshekin, master;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Александр Михайлович Бутусов, магистр;
e-mail: butus98@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3074-2449

Ольга Владимировна Круско, кандидат биологических наук;
e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914;
eLibrary SPIN: 4702-6002

Петр Кириллович Потапов, кандидат медицинских наук;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Дмитрий Сергеевич Деревянкин, магистр;
e-mail: derev.dima1@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0370-0347

Валентин Дмитриевич Заграничнов, ординатор;
e-mail: valentin.zagranichnov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0238-8486

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354

Alexandr M. Butusov, master; e-mail: butus98@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-3074-2449

Olga V. Krusko, candidate of biological sciences;
e-mail: panarinaolya08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9111-7914;
eLibrary SPIN: 4702-6002

Petr K. Potapov, candidate of medical sciences;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN-code: 5979-4490

Dmitry S. Derevyankin, master; e-mail: derev.dima1@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0370-0347

Valentin D. Zagranichnov, resident;
e-mail: valentin.zagranichnov@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0238-8486

Evgeny A. Zhurbin, candidate of medical sciences;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354