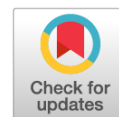


УДК 575:578.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И ПОСЛЕДУЮЩЕГО РЕИНФИЦИРОВАНИЯ

О.В. Круско¹, Е.А. Новикова², П.К. Потапов¹, А.Г. Петрова²¹ Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия² Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Резюме. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), вспыхнула в конце 2019 г. в г. Ухань (Китай). Быстро распространяясь по всему миру, болезнь обрела масштабы глобальной пандемии и унесла более 6 млн жизней. Вопросы, связанные с механизмами осложненного течения COVID-19, продолжают оставаться предметом активного изучения. При этом известно, что заболеваемость и смертность резко возрастают с увеличением возраста и сопутствующих заболеваний, включая ожирение, диабет, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, и, хотя большинство инфицированных выздоравливают, даже молодые и в остальном здоровые пациенты могут заразиться коронавирусом. В связи с этим актуальной задачей является поиск специфических генетических факторов, которые могут объяснить предрасположенность людей к заражению и развитию тяжелой формы COVID-19. Генетические детерминанты человека могут обеспечить научные основы для прогнозирования заболевания и разработки персонализированной терапии для борьбы с эпидемией. Кроме того, все чаще регистрируются случаи повторного заражения людей вирусом SARS-CoV-2, которое возникает в среднем через 1–6 месяцев после первичного инфицирования и зависит от структуры генома вируса. Проведенные исследования по секвенированию вирусных геномов показали, что некоторые из пациентов были повторно инфицированы одним и тем же штаммом коронавируса, в то время как другие — разными, что, в свою очередь, вызывает у исследователей опасения по поводу эффективности иммунитета после заражения и надежности вакцин. В целом генетические особенности человека и вируса определяют тенденцию к реинфицированию. Пока определить истинную распространенность повторного заражения COVID-19 затруднительно, что объясняется низкой выявляемостью бессимптомной повторной инфекции и тем, что многие пациенты с легким течением болезни не были протестированы на ранней стадии пандемии. Поэтому истинная распространенность повторного заражения COVID-19 не отражает текущую действительность, и случаев повторного заражения намного больше, чем описано в литературе. В связи с этим истинный вклад генетических особенностей вируса в реинфицирование COVID-19 можно будет определить только после проведения популяционных исследований, а при разработке программ COVID-19-иммунизации необходимо учитывать распространенность повторного инфицирования в популяции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; тяжелый острый респираторный синдром; генетические предикторы; полиморфизм; иммунный ответ; реинфицирование; секвенирование вирусных геномов; эффективность иммунитета.

Как цитировать:

Круско О.В., Новикова Е.А., Потапов П.К., Петрова А.Г. Генетическая обусловленность тяжести течения COVID-19 и последующего реинфицирования // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 3. С. 593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

GENETIC PATTERN OF THE COVID-19 COURSE AND REINFECTION

O.V. Krusko¹, E.A. Novikova², P.K. Potapov¹, A.G. Petrova²

¹ Military Innovative Technopolis «ERA», Anapa, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT. A new coronavirus infection (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) broke out at the end of 2019 in Wuhan (China). The disease has become a global pandemic and claimed more than 6 million lives after spreading rapidly around the world. Issues related to the complicated course of COVID-19 mechanisms continue to be the subject of active study. It is known that morbidity and mortality increase dramatically with increasing age and concomitant diseases, including obesity, diabetes, cancer, and cardiovascular diseases. Although most infected people recover, even young and otherwise healthy patients can get sick with this disease. In this regard, an urgent task is to search for specific genetic factors that can explain the predisposition of people to infection and the development of a severe COVID-19 form. Human genetic determinants can provide the scientific basis for disease prediction and the development of personalized therapies to counteract the epidemic. In addition, cases of repeated infection with SARS-CoV-2 are increasingly being registered, which occurs 1–6 months after initial infection on average and depends on the virus genome structure. Studies conducted on sequencing viral genomes have shown that some patients were re-infected with the same strain of coronavirus, while others were different. This, in turn, causes researchers concerns about the effectiveness of immunity after infection and vaccine reliability. The genetic characteristics of a person and a virus commonly determine the tendency for reinfection. It is difficult to determine the true COVID-19 reinfection prevalence, which is explained by the low detectability of asymptomatic reinfection and the fact that many patients with a mild course of the disease were not tested at an early stage of the pandemic. Therefore, the true prevalence of reinfection with COVID-19 does not reflect the current reality. There are many more cases of reinfection than are described in the literature. In this regard, the true contribution of a virus' genetic features to reinfection of COVID-19 can be determined only after population studies, and when developing immunization programs against a COVID-19, it is necessary to take into account the prevalence of reinfection in the population.

Keywords: new coronavirus infection; severe acute respiratory syndrome; genetic predictors; polymorphism; immune response; reinfection; sequencing of viral genomes; effectiveness of immunity.

Krusko OV, Novikova EA, Potapov PK, Petrova AG. Genetic pattern of the COVID-19 course and reinfection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma109132>

Received: 15.07.2022

Accepted: 04.08.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (coronavirus disease 2019 — COVID-19), вызванная коронавирусом 2 острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2 — SARS-CoV-2), стала глобальной пандемией, которая два года спустя по-прежнему оказывает влияние на общественное здравоохранение и привлекает внимание исследователей. К началу 2022 г. в мире зарегистрировано более 400 млн случаев COVID-19, при этом умерло более 6 млн человек [1]. В России заражено 18 379 583 человек, из них 380 076 смертей¹.

Одной из особенностей течения инфекции SARS-CoV-2 является разнообразие последствий, которые варьируют от бессимптомных до опасных для жизни (острая респираторная вирусная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности и с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис). Кроме того, у некоторых людей проявляется резистентность к данному заболеванию, несмотря на инфицирование вирусом. Исследователями всего мира предпринимаются попытки объяснить причины предрасположенности людей к заражению и развитию тяжелой формы COVID-19. В литературе описаны факторы, потенциально влияющие на риск заражения SARS-CoV-2, а также на тяжесть течения болезни и развитие осложнений. К ним относятся возраст, пол, группа крови, курение, сопутствующие заболевания, ожирение, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина [2, 3]. В дополнение к этим факторам риска можно отнести генетические особенности человека, влияющие на восприимчивость индивида к инфекции, тяжесть и прогрессирование заболевания, а также генетические особенности самого вируса, влияющие как на тяжесть течения инфекции, так и на риск последующего реинфицирования [4].

Цель исследования — поиск и обобщение имеющейся информации о генетических факторах риска развития осложненного и тяжелого течения COVID-19 и последующего реинфицирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar, eLibrary, Scopus. Поиск проводился по ключевым терминам на русском и английском языках: генетические предикторы COVID-19, полиморфизмы генов SARS-CoV-2, тяжелое течение COVID-19, реинфицирование SARS-CoV-2.

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>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические полиморфизмы человека, влияющие на тяжесть течения COVID-19. Полногеномные исследования ассоциаций (Genome Wide Association Study — GWAS) направлены на обнаружение ассоциаций генетических полиморфизмов человека с заболеваниями. При COVID-19 полногеномный поиск ассоциаций позволяет установить потенциальные генетические маркеры, вовлеченные в манифестацию данного заболевания.

В одном из первых исследований GWAS (2020), проведенных на популяции жителей Италии и Испании ($n = 1980$), было проанализировано свыше 8 млн однонуклеотидных генетических полиморфизмов и выявлена ассоциация тяжелого течения заболевания, проявляющегося дыхательной недостаточностью, с генами, расположенными в 3-м и 9-м хромосомах соответственно: локусы 3p21.31 (*rs11385942*) и 9q34.2 (*rs657152*) [5]. Интересно, что в работе российских коллег Е.А. Orlova et al. [6] не было выявлено взаимосвязи *rs657152* с тяжестью течения COVID-19 у русских, что не подтвердило данные полногеномного исследования D. Ellinghaus et al. и, возможно, связано с разными изучаемыми популяциями. Помимо этого, Ellinghaus D. et al. определяют хромосомный локус 3p21.31 как локус генетической восприимчивости у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью и выделяют следующие наиболее значимые гены:

- 1) *SLC6A20* — 6 семейство носителей растворенного вещества 6, член 20. Предположительно способствует взаимодействию SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2;
- 2) *LZTFL1* — фактор транскрипции лейциновой заставки-молнии. Экспрессируется на высоком уровне в легких и кодирует белок, регулирующий цилиарную функцию;
- 3) *CCR9* — CC хемокиновый рецептор 9 типа;
- 4) *FYCO1* — адаптер аутофагии домена FYVE и спирали 1;
- 5) *XCR1* — хемокиновый рецептор лиганды XCL1 [5].

Другое исследование GWAS, проведенное в Великобритании в 2021 г., показало взаимосвязь тяжелой степени COVID-19 с локусами 12q24.13 (*rs10735079*), 19p13.2 (*rs74956615*), 19p13.3 (*rs2109069*) и 21q22.1 (*rs2236757*), которые соответствовали кластеру генов антивирусных ферментов рестрикции (OAS1, OAS2 и OAS3), тирозинкиназе 2 (TYK2), дипептидилпептидазе 9 (DPP9) и гену рецептора интерферона (IFNAR2) соответственно [7].

В исследовании GWAS, проведенном в 2022 г., известном также как Инициатива по изучению генетики хозяина при COVID-19 (COVID-19 Host Genetics Initiative — HGI), показано несколько значимых локусов, взаимосвязанных с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 либо тяжелыми проявлениями COVID-19:

- 1) *IFNAR2* (21-я хромосома);
- 2) *ABO* (9-я хромосома);

- 3) *LZTFL1* (3-я хромосома);
- 4) *OAS1* (12-я хромосома);
- 5) *RPL24*, кодирующий рибосомный белок L24 (3-я хромосома);
- 6) *DNAH5*, кодирующий тяжелую цепь 5-й аксонемы динеина (5-я хромосома) и *PLEKHA4*, кодирующий домен гомологии плекстрина, содержащий A4 (19-я хромосома);
- 7) *THBS3*, кодирующий белок тромбоспондин-3 (1-я хромосома);
- 8) *SCN1A*, кодирующий альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (2-я хромосома);
- 9) *FOX P4*, кодирующий белки FOX — транскрипционные факторы, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в рост, пролиферацию, дифференцировку и продолжительность жизни клеток (6-я хромосома);
- 10) *TMEM65*, кодирующий трансмембранный белок 65 (8-я хромосома);
- 11) *KANSL1*, кодирующий ядерный белок и играющий роль в модификации хроматина (17-я хромосома) и *DPP9* вместе с *RAVER1*, коактиватором рецептора MDA5, индуцирующего экспрессию генов противовирусного ответа (19-я хромосома) [8–10].

На тяжесть течения COVID-19 наиболее часто влияет носительство полиморфных локусов генов систем, участвующих в иммунном ответе против SARS-CoV-2, таких как система главного комплекса гистосовместимости, ферменты ренин-ангиотензиновой системы, и самих компонентов иммунной системы, а также трансмембранной протеазы серина-2.

Генетические полиморфизмы, влияющие на систему главного комплекса гистосовместимости. Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC) представляет собой локус на участке хромосомы 6p21, включающий гены человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen — HLA), которые кодируют группу белков, ответственных за представление антигенов Т-клеткам. Система HLA содержит около 27 000 аллелей в регионах I, II и III классов и является чрезвычайно полиморфной областью. Генетические вариации в локусах *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DR*, *HLA-DP* и *HLA-DQ* могут менять течение вирусной инфекции путем дифференциального опосредования противовирусного иммунитета [11]. Проведенные исследования показывают, что существуют специфические аллели высокого риска заболеваемости COVID-19 и напротив, протективные аллели HLA, защищающие от инфицирования. С тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 коррелируют аллели *HLA-B*27:07*, *HLA-DRB1*15:01* и *HLA-DQB1*06:02* [12]. Устойчивость к заражению ассоциирована с наличием таких аллелей гена HLA как *HLA-DR03:01*, *HLA-Cw*15:02*, *HLA-A*02:01*, *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* *HLA-A*11:01*, *HLA-B*40:01* и *HLA-A*23:01*. Помимо SARS-CoV-2 у тех, кто переболел респираторным синдромом, вызванным другими представителями семейства коронавирусов, часто встречается аллель *HLA-B*15:03*, который принимает участие в перекрестном иммунитете с участием Т-клеток [13–15]. С высоким риском развития смертельного исхода связаны аллели *HLA-A*01:01*, *HLA-A*02:01*, *HLA-A*03:01* и *HLA-A*07:02*, *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* [3, 16–18].

Генетические полиморфизмы, влияющие на ферменты ренин-ангиотензиновой системы. Исследователями предполагается роль ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme — ACE) 1 и 2 и их вариантов генов в регулировании восприимчивости и тяжести инфекции SARS-CoV-2. ACE1 и ACE2 являются эндогенными белками, участвующими в ренин-ангиотензиновой системе (РАС), которая регулирует гомеостаз артериального давления и водно-электролитный баланс. В эндотелии сосудов легких ACE1 преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, отвечающий за сужение сосудов. ACE2 преобразует ангиотензин II в ангиотензин, который, напротив, способствует расширению сосудов. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека происходит путем связывания его спайковых белков (S-белков) с ACE2 в области участка с протеазной активностью, при этом экспрессия трансмембранной протеазы серина-2 (Transmembrane protease, serine 2 — TMPRSS2) облегчает проникновение вируса в клетку-хозяина [19, 20]. Вследствие этого баланс РАС нарушается за счет сужения сосудов, воспаления и тромбозов, что потенциально может осложнить исход инфекции COVID-19. Полиморфный локус *rs1799752* гена *ACE* характеризуется инсерционно-делеционным полиморфизмом *I/D* в 16-м интроне. Обнаружена связь 1-го аллеля ACE1 с риском заражения COVID-19, а также между аллелем *D ACE1* и худшим исходом инфекции COVID-19. Генотипирование *I/D* полиморфизма *ACE1* может быть использовано для оценки риска и прогнозирования тяжести коронавирусной инфекции для более точного прогноза и лечения заболевания [21]. Установлено 13 полиморфизмов, способствующих связыванию ACE2 со спайковым белком SARS-CoV-2, способствуя развитию инфекции: *rs1434130600*, *rs1395878099*, *rs142984500*, *rs756231991*, *rs1244687367*, *rs73635825*, *rs778500138*, *rs867318181*, *rs763395248*, *rs4646116*, *rs778030746*, *rs1199100713* и *rs781255386* [22]. В когортном исследовании российских пациентов, страдающих COVID-19, выделено несколько редких вариантов ACE2 (включая *rs146598386*, *rs73195521*, *rs755766792* и других), которые предположительно связаны с тяжелой формой инфекции [23]. Полагают, что ген рецептора ангиотензина II 2-го типа (*AGTR2*) также может играть ключевую роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека,

что может привести к нарушению равновесия в РАС, избыточному накоплению ангиотензина II и, как следствие, к тяжелому течению заболевания COVID-19 [24].

Генетические полиморфизмы, влияющие на TMPRSS2. Трансмембранная сериновая протеаза 2 представляет собой сериновую протеазу, которая обеспечивает слияние мембран вируса и клетки-хозяина, играя важную роль в начальной фазе инфицирования вирусом SARS-CoV-2. TMPRSS2 имеет высокую экспрессию в дыхательной системе человека, и с возрастом ее активность постепенно снижается. Значительно более высокая экспрессия TMPRSS2 обнаружена в чувствительных к андрогенам тканях (предстательной железе и яичках), что делает мужчин более уязвимыми для заражения инфекцией. Встречающийся в европейской популяции локус *rs8134378*, связанный с количественными изменениями в профиле экспрессии генов, локализуется в районе андроген-зависимого энхансера TMPRSS2 и, вероятно, может быть связан с повышенной экспрессией TMPRSS2 у мужчин [25].

Проведенный генетический анализ 21-й хромосомы у европейцев выявил пять однонуклеотидных полиморфизмов (*rs3787946*, *rs9983330*, *rs12329760*, *rs2298661* и *rs9985159*) в локусе 21q22.3 в гене *TMPRSS2* и *MX1*, демонстрирующих ассоциацию с тяжелым течением COVID-19 [26]. L.M. Irham et al. [22] показаны варианты однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на экспрессию *TMPRSS2* в легочной ткани, что может определять неблагоприятный исход болезни: *rs464397* и *rs383510* (генотип TT), *rs469390* (генотип AA), *rs2070788* (генотип GG).

Генетические полиморфизмы, влияющие на компоненты иммунной системы человека. Иммунный ответ человека состоит из ряда компонентов, изменения в генетической структуре которых модифицируют ответ на инфицирование патогеном.

При запуске первой линии защиты организма происходит проникновение патогенных бактерий и вирусов и их распознавание иммунной системой. В данном процессе основную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR). Данные рецепторы являются ключевыми компонентами в инициации врожденных иммунных реакций на различные патогены, вызывая выработку провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (ИЛ) 1, ИЛ-6 и интерферона (IFN)-I, IFN-II, отвечающих за врожденные противовирусные реакции [27]. TLR 7-го типа (TLR7) распознает несколько одноцепочечных РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2. C.I. Made et al. [28] показали, что у молодых мужчин с тяжелым течением COVID-19, обнаружены наследуемые по материнской линии полиморфные локусы *rs2042915990* и *rs200553089* гена *TLR7*, приводящие к иммунодефицитным состояниям, что предположительно может объяснить наблюдаемую среди мужчин тенденцию к высокой смертности от COVID-19.

Другой компонент иммунного ответа — интерферон-индуцированные трансмембранные белки

(Interferon-induced transmembrane protein — IFITM) участвуют в адаптивном и врожденном иммунном ответе, предотвращая гемифузию вирусной мембраны и клеточной мембраны хозяина в широком спектре оболочечных вирусов, в частности различных видов коронавирусов [29]. Локус *IFITM* человека состоит из пяти генов, включая ген *IFITM3*. Установлено, что аллель *CC rs12252* данного гена служит фактором, отягчающим течение гриппа, и данный полиморфизм был также обнаружен у больных COVID-19 с тяжелой формой заболевания [30]. Для другого однонуклеотидного полиморфизма *rs6598045* этого гена была обнаружена сильная корреляция с высокой летальностью от COVID-19 [31].

На следующей стадии иммунной реакции вирусные антигенные пептиды, попадая в организм, распознаются иммунной системой и представляются естественными клетками-киллерами главного комплекса гистосовместимости и CD8+ цитотоксическими Т-клетками. Это активирует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, вызывая выработку большого количества хемокинов и провоспалительных цитокинов. Резкое возрастание в организме уровня цитокинов может привести к развитию цитокинового шторма, что, в свою очередь, может повлечь за собой тромбообразование, полиорганную недостаточность и в конечном итоге привести к смертельному исходу. У пациентов, страдающих COVID-19 и имеющих признаки цитокинового шторма, установлены изменения продукции большого числа цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, IFN- γ , TNF- α , трансформирующий фактор роста β 1. Среди них наиболее типична гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и TNF α .

При ОРДС, ассоциированном с COVID-19, были выявлены повышенные уровни цитокинов в плазме, включая ИЛ-6, которые обычно коррелируют с тяжестью клинического течения. Цитокины являются ключевыми белковыми регуляторами реакции организма хозяина на инфекцию и воспаление [32]. Они иницируют и модулируют иммунный ответ, а также системные и местные внутриклеточные регуляторные факторы. Продемонстрировано, что изменения в гене *ИЛ-6* (*rs1800797* и *rs1800795*) ассоциированы с прогрессированием течения кардиоваскулярных заболеваний, а сочетанные полиморфизмы генов *ИЛ-6* (*rs1800797*), *ИЛ-10* (*rs1800872*) и С-реактивного белка (*rs1205*) коррелируют с тяжестью и развитием у больных внебольничной пневмонии. Также показано, что аллель *ИЛ-6* (174C) связан с более высоким уровнем продукции *ИЛ-6* и риском развития инфекций верхних дыхательных путей, а также сепсиса, ишемической болезни сердца и сахарного диабета. Этот факт подтверждает то, что *ИЛ-6* играет ключевую роль в прогрессировании пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией [32, 33].

TNF- α является центральным элементом защитного ответа хозяина. Пациенты, инфицированные COVID-19, имеют значительно более высокие концентрации TNF- α

в сыворотке крови, положительно коррелирующие с тяжестью заболевания. Установлено, что носители аллели А гена *TNF-α* более подвержены заражению COVID-19, а генотип АА в свою очередь связан с более тяжелым течением заболевания [34].

Аполипопротеин Е (АpoЕ) представляет собой липопротеин, связанный с метаболизмом липидов в организме человека, а также с развитием сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Кроме того, установлено, что АpoЕ связан с восприимчивостью к паразитарным, бактериальным и вирусным инфекциям [35]. Установлено, что ген *ApoE* является геном-кандидатом, предположительно связанным с развитием симптомов COVID-19 и тяжести его течения. В крупном продольном исследовании UK Biobank, приведенном в Великобритании, выявлено, что гомозиготы *e4e4* гена *ApoE* имеют большую вероятность положительного результата теста на COVID-19 в сравнении с гомозиготами *e3e3*. Такая ассоциация сохранилась и после исключения из исследования больных с заболеваниями, имевшими взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19 (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, сахарный диабет, деменция) [36].

Дипептидилпептидаза 4 (DPP4) представляет собой сериновую экзопептидазу, которая участвует в различных физиологических процессах и присутствует в двух формах — прикрепленная к клеточной мембране или циркулирующая в плазме в растворенном виде. Эта сериновая пептидаза экспрессируется в эндотелиальных, бронхиолярных эпителиальных, альвеолярных эпителиальных и кровяных клетках (особенно лимфоцитах). Известно, что DPP4 является рецептором для проникновения коронавирусов в клетки хозяина. Установлено, что домен S1 спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 взаимодействует с DPP4, который таким образом может рассматриваться еще одним вирусным рецептором [19, 20]. Помимо его возможной роли в проникновении SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, этот фермент значимо связан с артериальной гипертензией, ожирением и резистентностью к инсулину. Учитывая, что ожирение и сахарный диабет являются важными факторами риска заражения SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19, установление генетических вариаций *DPP4* у таких пациентов представляется необходимым. Исследования взаимосвязи особенностей структуры гена *DPP4* и манифестацией COVID-19 показали корреляцию между полиморфным локусом *rs13015258* и восприимчивостью к инфицированию SARS-CoV-2. Эпигенетическая модификация С аллеля этого полиморфного локуса приводила к высокой экспрессии *DPP4* и объясняла высокий уровень смертности среди пациентов, страдающих COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа. Другой полиморфизм *rs3788979* гена *DPP4* был связан с высоким риском заболевания COVID-19 — носители *TT* генотипа продуцировали низкие уровни DPP4 и были более восприимчивыми к инфекции и прогрессированию заболевания [19, 20, 37].

Таким образом, принятие во внимание генетических полиморфизмов человека, отягчающих течение COVID-19, поможет принять превентивные меры по профилактике заболевания для лиц, имеющих данные рисковые аллели.

Генетические полиморфизмы вируса, влияющие на тяжесть течения COVID-19. Существует множество генетических вариантов (штаммов) SARS-CoV-2, ряд из них имеет особое значение из-за потенциальной высокой трансмиссивности, повышенной вирулентности или низкой эффективности вакцинопрофилактики. На 11 мая 2022 г. ВОЗ определила пять наиболее значимых штаммов SARS-CoV-2, способствующих продолжению пандемии COVID-19: альфа, бета, гамма, дельта и омикрон (таблица 1)².

Коронавирусы склонны к мутациям, которые могут существенно изменить их характеристики, это связано с их структурой — они представляют собой одноцепочечные РНК-содержащие вирусы. По изменениям в геномной основе и аминокислотных последовательностях можно проследить момент времени мутации вируса и, в сочетании с клиническими исходами инфицированных людей, это может помочь в разработке стратегий профилактики и лечения [38–40].

В настоящее время существуют сотни тысяч геномных последовательностей нового коронавируса. Штаммы вируса SARS-CoV-2 принято объединять в крупные генетические группы — клайды. Согласно системе номенклатуры глобальной инициативы по обмену всеми данными о гриппе (Global Initiative for Sharing All Influenza Data), большинство секвенированных в настоящее время геномов SARS-CoV-2 классифицированы на семь основных клайдов: GR, GV, G, GH, S, L и V. Геномы, которые не принадлежат ни к одному из основных клайдов, обозначаются как клайд 0. Вспышка заболевания, за которым последовала устойчивая передача новой коронавирусной инфекции от человека к человеку, приведшая к развитию пандемии, началась со штамма L. Именно этот штамм был выделен из образцов пациентов, госпитализированных в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 г. [41].

Наиболее распространенным во всем мире является клайд GR, за ним следует GV, а затем GH. Клайды GH и GR чаще встречались среди тяжелых и летальных случаев COVID-19. Напротив, G и GV имели высокую распространенность среди бессимптомных пациентов или пациентов с легким течением заболевания. Также замечена более высокая распространенность тяжелых и летальных случаев среди мужчин и преобладание клайда GR у женщин. Кроме того, тяжелое течение заболевания или смертельный исход чаще встречались у пожилых людей, а клайд GV более распространен у детей. Хронологический анализ выявил экспансию клайдов SARS-CoV-2,

² Недельный эпидемиологический отчет ВОЗ по COVID-19 на 11 мая 2022. Выпуск 91. [Дата обращения: 16.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.

Таблица 1. Штаммы новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (по данным ВОЗ на 11 мая 2022)

Table 1. New coronavirus infection SARS-CoV-2 strains (according to WHO on May 11, 2022)

№	Название по ВОЗ	Название по PANGOLIN	Первое обнаружение (место, дата)
1	Альфа	B.1.1.7	Великобритания, 20.09.2020.
2	Бета	B.1.351	ЮАР, май 2020 г.
3	Гамма	B.1.1.28 (P.1)	Бразилия, ноябрь 2020 г.
4	Дельта	B.1.617.2	Индия, октябрь 2020 г.
5	Омикрон	B.1.1.529	ЮАР, 09.11.2021

Примечание: PANGOLIN — филогенетическое присвоение названных линий глобальной вспышки COVID-19 (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages).

несущих мутацию *D614G*, с преобладанием клайда GV [42]. Было показано, что клайды с *D614G* преобладают в странах с большим количеством случаев COVID-19. Исследователями показано, что штаммы отличаются производной миссенс-мутацией в гене, кодирующем белок спайка (S-белок), что приводит к изменению аминокислоты от аспартата до остатка глицина в положении 614 (*D614G*). Предполагается, что штаммы S-*D614G* могут быть более вирулентными, увеличивая тяжесть течения болезни у инфицированных людей [43].

Ученые из Китая одними из первых провели исследование по изучению корреляции вирусных геномов с клинической картиной пациентов, страдающих COVID-19, что позволяет определить наиболее распространенные и важные мутации SARS-CoV-2 для течения заболевания. В ретроспективном исследовании взаимосвязи тяжести COVID-19 и генотипических вариантов SARS-CoV-2 Y. Yan et al. [41] показано, что встречаемость подтипов S и L была одинаковой у пациентов с COVID-19, госпитализированных в больницу округа Уси, Китай, с 25 января 2020 г. по 31 марта 2020 г. и имеющих как среднюю степень тяжести заболевания, так и тяжелую. Подтип L можно было обнаружить во многих странах в апреле 2020 г., S-тип был эпидемическим штаммом в Пекине (BJ, 29 января 2020 г.) и Ухане на конец апреля 2020 г. [40].

Определение геномных последовательностей SARS-CoV-2 представляется важным для улучшения понимания вирусной эволюции с течением времени в разных странах и разработки тактик диагностики и иммунопрофилактики COVID-19.

Генетическая обусловленность реинфицирования COVID-19. Случаи повторного инфицирования или реинфицирования COVID-19 начали регистрироваться с августа 2020 г. и определены как повторное инфицирование человека разными штаммами SARS-CoV-2, подтвержденное полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) [44]. M. Azam et al. [45] в систематическом обзоре показали, что, несмотря на то, что большинство пациентов полностью

восстанавливаются от COVID-19, реинфицирование SARS-CoV-2 случается в 14,8% среди пациентов, страдающих COVID-19. Некоторые исследования свидетельствуют о сохранении симптомов у 87% пациентов на протяжении 2 месяцев после заражения, что свидетельствует о продолжительной циркуляции вируса в организме [47].

Известно, что длительность гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 сохраняется в течение 3–8 месяцев вне зависимости от тяжести инфекции, в то же время к другим коронавирусам, к примеру, к SARS-CoV-1, иммунитет сохраняется в течение 2–3 лет [47, 48]. Напряженность иммунитета, препятствующая повторному заражению, по некоторым данным, длится до 6 месяцев [49]. Однако эксперимент на макаках резус показал, что первичная инфекция SARS-CoV-2 защищает от реинфекции лишь в течение месяца [50]. Метаанализ M. Azam et al. [45] подтвердил эти данные, указав на 35 дней как на среднее время от первого заражения до повторного и 10 дней — срок от последней отрицательной ПЦР до повторно определяемой положительной.

Одной из причин реинфицирования называют антителозависимое усиление инфекции, при котором антитела, связываясь с вирусом, усиливают его проникновение в иммунные клетки. Такое явление может наблюдаться при вторичном инфицировании или проявляться после вакцинации при SARS, MERS-CoV, лихорадка Денге [51].

При этом, согласно клиническим протоколам, предложенным Центром по контролю и профилактике заболеваний Федерального агентства Министерства здравоохранения Соединенных Штатов Америки (США) (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) повторное инфицирование человека вирусом SARS-CoV-2 регистрируется, если в двух парных образцах от первого и повторного инфицирования: 1) обнаружена вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК) через 90 дней после первого инфицирования, вне зависимости от наличия симптомов; 2) обнаружена вирусная

РНК в течение 45–89 дней от первого инфицирования с наличием симптомов COVID-19³. При этом наилучшим доказательством факта реинфицирования считается, если два вирусных образца, выделенных от первого и второго эпизода, принадлежат к разным филогенетическим ветвям и в каждом образце имеются высокие титры SARS-CoV-2. Доказательства реинфицирования средней и малой силы считаются при частоте мутаций SARS-CoV-2 — изменении первичной структуры вируса на два нуклеотида в месяц (для средней силы доказанности — все перечисленное плюс высокие титры SARS-CoV-2; для малой — только перечисленное, без высоких титров SARS-CoV-2). Таким образом, если подозрение на повторное заражение возникает через 90 дней после первичного, доказательство реинфицирования потребует наличие изменения в структуре вируса более чем на шесть нуклеотидов.

Чаще всего повторное заражение вирусом SARS-CoV-2 наблюдается в популяции молодых людей, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести и имевших длительный период выделения вируса, а также отсутствие диабета в анамнезе и лимфоцитоз крови [45]. Реинфицирование, связанное с возрастом, может быть обусловлено особенностями иммунологического статуса, поскольку имеются данные о том, что уровень антител к SARS-CoV-2 увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений у реконвалесцентов 60–85 лет [48]. Как правило, тяжесть течения при повторном инфицировании взаимосвязана с тяжестью течения при первичном инфицировании. При COVID-19 легкой и средней степени тяжести, вероятнее всего, не произошло формирование достаточной иммунной реакции, и это можно рассматривать даже не как реинфицирование, но как активацию и повторный запуск иммунного ответа на имеющийся в организме вирус SARS-CoV-2 [49]. Реинфицирование также может объясняться явлением бессимптомного носительства, сопровождающимся низкой напряженностью иммунитета и составляющим примерно 20% в популяции [47].

При определении вклада генетической структуры вируса в частоту повторного инфицирования имеются разные данные. Так, систематический обзор клинических случаев J. Wang et al. [52] показал, что повторное заражение разными штаммами возможно, и при повторном инфицировании 68,8% заболевших имеют аналогичную степень тяжести, в 18,8% случаев развиваются тяжелые симптомы, а 12,5% имеют более легкие симптомы при втором эпизоде. При определении реинфицирования особо важно насколько изменение генетических свойств вируса SARS-CoV-2 в результате мутаций приведет к повторному заражению человека, но уже новым его штаммом.

Предпринимаются первые попытки определения возможности реинфицирования при разных штаммах коронавируса. На конец 2021 г. зарегистрированы 13 случаев повторного заражения в Китае, Бельгии, Нидерландах, Индии, Эквадоре и США штаммом SARS-CoV-2, отличным от штамма первичного инфицирования. Однако учеными из Франции P. Colson et al. [53] продемонстрировано, что два последовательных инфицирования SARS-CoV-2 у одного и того же человека может происходить за счет разных вирусных штаммов. Это исследование является достоверным и полным, поскольку в нем была зафиксирована сероконверсия после первой инфекции и показаны совершенно разные вирусные геномы с различиями в 34 нуклеотида, что исключает ошибки образцов с помощью обычно используемых лабораторных методов. Таким образом, пока нет единого мнения о преобладании того или иного штамма SARS-CoV-2 при реинфицировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что, пандемия COVID-19 длится уже на протяжении нескольких лет, до сих пор не существует однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания. В связи с этим требует дальнейшего изучения генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2. Выявление генетических ассоциаций различной степени тяжести течения COVID-19 может привести к лучшему пониманию клеточных механизмов восприимчивости и резистентности и позволит спрогнозировать индивидуальный риск тяжелого прогрессирования заболевания. Важным шагом на пути к полному пониманию патогенеза, профилактики и лечения заболевания будет достижение всестороннего понимания в отношении не только генетических особенностей человека, но и генетических детерминант самого вируса SARS-CoV-2. Генетические особенности человека и вируса определяют тенденцию к реинфицированию. Пока определить истинную распространенность повторного заражения COVID-19 затруднительно, что объясняется низкой выявляемостью бессимптомной повторной инфекции и тем, что многие пациенты с легким течением болезни не были протестированы на ранней стадии пандемии. Поэтому истинная распространенность повторного заражения COVID-19 не отражает текущую действительность и случаев повторного заражения намного больше, чем описано в литературе. В связи с этим истинный вклад генетических особенностей вируса в реинфицирование COVID-19 можно будет определить только после проведения популяционных исследований. Несмотря на отсутствие масштабных эпидемиологических данных, необходимо учесть распространенность повторного инфицирования в популяции при разработке программ COVID-19-иммунизации.

³ Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). [Дата обращения 16.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Li X., Xu S., Yu M., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, No. 1. P. 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., et al. Genomewide association study of severe with respiratory failure // *N Eng J Med*. 2020. Vol. 383, No. 16. P. 1522–1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
6. Orlova E.A., Ogarkov O.B., Khromova P.A., et al. SNP rs657152 is not associated with the level of viral load in COVID-19 or the probability of disease in the population of Caucasians in Eastern Siberia // *Russ J Genet*. 2021. Vol. 57, No. 8. P. 982–984. DOI: 10.1134/S1022795421080093
7. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 591. P. 92–98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
8. Fink-Balduf I.M., Stuart W.D., Brewington J.J., et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAB11 // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 75. ID 103806. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103806
9. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 600, No. 7889. P. 472–477. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
10. Chamnanphon M., Pongpanich M., Suttichet T.B., et al. Host genetic factors of COVID-19 susceptibility and disease severity in a Thai population // *J Hum Genet*. 2022. Vol. 67, No. 5. P. 295–301. DOI: 10.1038/s10038-021-01009-6
11. Kwok A.J., Mentzer A., Knight J.C. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature reviews // Genetics*. 2021. Vol. 22, No. 3. P. 137–153. DOI: 10.1038/s41576-020-00297-6
12. Novelli A., Andreani M., Biancolella M., et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients // *Human leukocyte antigens*. 2020. Vol. 96, No. 5. P. 610–614. DOI: 10.1111/tan.14047
13. 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. P. e00510–e00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
14. Pretti M.A.M., Galvani R.G., Vieira G.F., et al. Class I HLA allele predicted restricted antigenic coverages for spike and nucleocapsid proteins are associated with deaths related to COVID-19 // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. ID 565730. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565730
15. 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*. 2021. Vol. 236, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
16. 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. ID 641900. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
17. 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
18. 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
19. Hou Y., Zhao J., Martin W., et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis // *BMC medicine*. 2020. Vol. 18. ID 216. DOI: 10.1186/s12916-020-01673-z
20. 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, No. 1. ID 53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
21. Saad H., Jabotian K., Sakr C., et al. The role of angiotensin converting enzyme 1 insertion/deletion genetic polymorphism in the risk and severity of COVID-19 infection // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. ID 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571
22. Irahm L.M., Chou W.-H., Calkins M.J., et al. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 529, No. 2. P. 263–269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179
23. Shikov A.E., Barbitoff Y.A., Glotov A.S., et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and Severity of outcome // *Front Genet*. 2020. Vol. 11. ID 551220. DOI: 10.3389/fgene.2020.551220
24. Cui C., Huang C., Zhou W., et al. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells // *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2021. Vol. 18, No. 4. P. 1230–1233. DOI: 10.1109/TCBB.2020.3009099
25. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology // *Protoplasma*. 2020. Vol. 257, No. 3. P. 619–620. DOI: 10.1007/s00709-020-01506-z
26. Andolfo I., Russo R., Lasorsa V.A., et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19 // *iScience*. 2021. Vol. 24, No. 4. ID 103322. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102322
27. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., 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
28. 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
29. Zhao X., Sehgal M., Hou Z., et al. Identification of residues controlling restriction versus enhancing activities of IFITM proteins on entry of human coronaviruses // *J Virol*. 2018. Vol. 92, No. 6. P. e01535–e01517. DOI: 10.1128/JVI.01535-17
30. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19 // *J Infect Dis*. 2020. Vol. 222, No. 1. P. 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224

31. Kim Y.C., Jeong B.H. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level // *Genes* (Basel). 2020. Vol. 12, No. 1. ID 42. DOI:10.3390/genes12010042
32. Fricke-Galindo I., Falfán-Valencia R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 622176. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622176
33. Шишимов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 3. С. 174–184. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184
34. Saleh A., Sultan A., Elashry M.A., et al. Association of TNF-α G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients // *Immunol Invest*. 2022. Vol. 51, No. 3. P. 546–557. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709
35. Al-Jaf S.M.A., Niranji S.S., Ali H.N., Mohammed O.A. Association of Apolipoprotein e polymorphism with SARS-CoV-2 infection // *J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2021. Vol. 95. ID 105043. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105043
36. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort // *J Gerontol – Biol Sci Med Sci*. 2020. Vol. 75, No. 11. P. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
37. Posadas-Sánchez R., Sánchez-Muñoz F., Guzmán-Martín C.A., et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity // *Life Sci*. 2021. Vol. 276. ID 119410. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119410
38. Колюбаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К., и др. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с различной степенью тяжести // *Гены и клетки*. 2021. Т. 16, № 3. С. 86–90. DOI: 10.23868/202110012
39. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салунов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
40. Yan Y., Liu B., Ding H., et al. Characterizing COVID-19 severity, epidemiology and SARS-CoV-2 genotypes in a regional business hub of China // *J Infect*. 2021. Vol. 82, No. 2. P. 282–327. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.031
41. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В., и др. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2021. Т. 13, № 3. С. 77–89. DOI: 10.32607/actanaturae.11337
42. Hamed S.M., Elkhateb W.F., Khairalla A.S., Noreddin A.M. Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 8435. DOI: 10.1038/s41598-021-87713-x
43. van Dorp L., Richard D., Tan C.C.S., et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, No. 1. ID 5986. DOI: 10.1038/s41467-020-19818-2
44. Wang Q.X., Huang K.C., Qi L., et al. No infectious risk of COVID-19 patients with long-term fecal 2019-nCoV nucleic acid positive // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24. P. 5772–5777. DOI: 10.26355/eurev_202005_21370
45. Azam M., Sulistiana R., Rathawati M., et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, No. 1. ID 20692. DOI: 10.1038/s41598-020-77739-y
46. Carli A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 6. P. 603–605. DOI:10.1001/jama.2020.12603
47. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., и др. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции // *Acta Biomedica Scientifica* (East Siberian Biomedical Journal). 2021. Т. 6, № 2. С. 58–62. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
48. Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., и др. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021 // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 2. С. 47–57. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
49. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far // *BMJ*. 2021. Vol. 372. ID n99. DOI: 10.1136/bmj.n99
50. Bao L., Deng W., Gao H., et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques // *BioRxiv*. 2020. ID 990226. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226
51. Karthik K., Senthilkumar T.M.A., Udhayavel S., Raj G.D. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19 // *Hum Vaccines Immunother*. 2020. Vol. 16, No. 12. P. 3055–3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425
52. Wang J., Kaperak C., Sato T., Sakuraba A. COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series // *J Invest Med*. 2021. Vol. 69, No. 6. P. 1253–1255. DOI: 10.1136/jim-2021-001853
53. Colson P., Finaud M., Levy N., et al. Evidence of SARS-CoV-2 reinfection with a different genotype // *J Infect*. 2021. Vol. 82, No. 4. P. 84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.011

REFERENCES

1. 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
2. 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
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China:

- a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
5. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe with respiratory failure. *N Eng J Med*. 2020;383(16):1522–1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
6. Orlova EA, Ogarkov OB, Khromova PA, et al. SNP rs657152 is not associated with the level of viral load in COVID-19 or the probability of disease in the population of Caucasians in Eastern Siberia. *Russ J Genet*. 2021;57(8):982–984. DOI: 10.1134/S1022795421080093
7. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591:92–98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
8. Fink-Baldauf IM, Stuart WD, Brewington JJ, et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAVR1. *EBioMedicine*. 2022;75:103806. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103806
9. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472–477. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x
10. Chamnanphon M, Pongpanich M, Suttichet TB, et al. Host genetic factors of COVID-19 susceptibility and disease severity in a Thai population. *J Hum Genet*. 2022;67(5):295–301. DOI: 10.1038/s10038-021-01009-6
11. Kwok AJ, Mentzer A, Knight JC. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature reviews. Genetics*. 2021;22(3):137–153. DOI: 10.1038/s41576-020-00297-6
12. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *Human leukocyte antigens*. 2020;96(5):610–614. DOI: 10.1111/tan.14047
13. 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–e00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20
14. Pretti MAM, Galvani RG, Vieira GF, et al. Class I HLA allele predicted restricted antigenic coverages for spike and nucleocapsid proteins are associated with deaths related to COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:565730. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565730
15. 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*. 2021;236(1):49–54. DOI: 10.1002/jcp.29868
16. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T, et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19. *Front Immunol*. 2021;12:641900. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900
17. 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
18. 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
19. Hou Y, Zhao J, Martin W, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC medicine*. 2020;18:216. DOI: 10.1186/s12916-020-01673-z
20. 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(1):53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7
21. Saad H, Jabotian K, Sakr C, et al. The role of angiotensin converting enzyme 1 insertion/deletion genetic polymorphism in the risk and severity of COVID-19 infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571
22. Irham LM, Chou W-H, Calkins MJ, et al. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(2):263–269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179
23. Shikov AE, Barbitoff YA, Glotov AS, et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and Severity of outcome. *Front Genet*. 2020;11:551220. DOI: 10.3389/fgene.2020.551220
24. Cui C, Huang C, Zhou W, et al. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2021;18(4):1230–1233. DOI: 10.1109/TCBB.2020.3009099
25. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma*. 2020;257(3):619–620. DOI: 10.1007/s00709-020-01506-z
26. Andolfo I, Russo R, Lasorsa VA, et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19. *iScience*. 2021;24(4):103322. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102322
27. Moskalev AV, Gumilevsky BY, Apchel AV, 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/bmema91018
28. 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
29. Zhao X, Sehgal M, Hou Z, et al. Identification of residues controlling restriction versus enhancing activities of IFITM proteins on entry of human coronaviruses. *J Virol*. 2018;92(6):e01535–e01517. DOI: 10.1128/JVI.01535-17
30. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(1):34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224
31. Kim YC, Jeong BH. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):42. DOI: 10.3390/genes12010042
32. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Front Immunol*. 2021;12:622176. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622176
33. Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Ponomareva YuV. Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy. *Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(3):174–184. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184
34. Saleh A, Sultan A, Elashry MA, et al. Association of TNF-α G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients. *Immunol Invest*. 2022;51(3):546–557. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709
35. Al-Jaf SMA, Niranji SS, Ali HN, Mohammed OA. Association of Apolipoprotein e polymorphism with SARS-CoV-2

- infection. *J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2021;95:105043. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105043
36. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol – Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
37. Posadas-Sánchez R, Sánchez-Muñoz F, Guzmán-Martín CA, et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity. *Life Sci*. 2021;276:119410. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119410
38. Kolyubaeva SN, Kondratenko AA, Alkhazhe K, et al. Investigation of HLA-DRB1 and IL28 gene polymorphism in patients with varying severity of COVID-19 infection. *Genes and cells*. 2021;16(3):86–90. (In Russ.). DOI: 10.23868/202110012
39. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, et al. A prospective multicenter randomized study state of humoral immunity after a new coronavirus infection (COVID-19) of a mild or asymptomatic course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1582
40. Yan Y, Liu B, Ding H, et al. Characterizing COVID-19 severity, epidemiology and SARS-CoV-2 genotypes in a regional business hub of China. *J Infect*. 2021;82(2):282–327. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.031
41. Nikonova AA, Faizuloev EB, Gracheva AV, et al. Genetic diversity and evolution of the biological features of the pandemic SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2021;13(3):77–89. (In Russ.). DOI: 10.32607/actanaturae.11337
42. Hamed SM, Elkhateb WF, Khairalla AS, Noreddin AM. Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology. *Sci Rep*. 2021;11(1):8435. DOI: 10.1038/s41598-021-87713-x
43. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020;11(1):5986. DOI: 10.1038/s41467-020-19818-2
44. Wang QX, Huang KC, Qi L, et al. No infectious risk of COVID-19 patients with long-term fecal 2019-nCoV nucleic acid positive. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:5772–5777. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21370
45. Azam M, Sulistiana R, Ratnawati M, et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20692. DOI: 10.1038/s41598-020-77739-y
46. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI:10.1001/jama.2020.12603
47. Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, et al. Indicators of the immune status in children after a new coronavirus infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):58–62. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
48. Novikova EA, Petrova AG, Moskaleva EV, et al. Retrospective of international serological studies on the formation and dynamics of the humoral immune response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):47–57. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
49. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far. *BMJ*. 2021;372:n99. DOI: 10.1136/bmj.n99
50. Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020:990226. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226
51. Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(12):3055–3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425
52. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba A. COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series. *J Invest Med*. 2021;69(6):1253–1255. DOI: 10.1136/jim-2021-001853
53. Colson P, Finaud M, Levy N, et al. Evidence of SARS-CoV-2 re-infection with a different genotype. *J Infect*. 2021;82(4):84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.011

ОБ АВТОРАХ

***Евгения Анатольевна Новикова**, младший научный сотрудник; e-mail: europe411@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9353-7928; eLibrary SPIN: 8473-7941

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: forwardspsb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Алла Германовна Петрова, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: rudial75@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7965-8061; eLibrary SPIN: 3962-5093

AUTHORS INFO

***Evgenia A. Novikova**, research assistant; e-mail: europe411@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9353-7928; eLibrary SPIN: 8473-7941

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

Pyotr K. Potapov, candidate of medical sciences; e-mail: forwardspsb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Alla G. Petrova, doctor of medical sciences, professor; e-mail: rudial75@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7965-8061; eLibrary SPIN: 3962-5093

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author