

УДК 615.036.8: 615.281.8



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ COVID-19

И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: ju.ponomareva@gmail.com

Получено 10.04.2021

Принята к печати 12.05.2021

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 изменила многие аспекты нашей жизни и инициировала многочисленные исследования, направленные на поиск факторов, определяющих различное течение этого инфекционного заболевания. Особую социальную значимость приобретают исследования, направленные на поиск предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, а также факторов, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии этого заболевания.

Цель. Целью настоящей работы является поиск и обобщение информации о генетических предикторах тяжелого течения COVID-19, а также фармакогенетических аспектах, определяющих вариабельность терапевтического ответа на рекомендованные лекарственные препараты для лечения COVID-19.

Материалы и методы. В статье представлен обзор результатов научных исследований по изучению полиморфизма генов, определяющих ответ организма на внедрение SARS-CoV-2 инфекции и эффектов фармакотерапии данного заболевания, полученных из открытых и доступных источников за период 2019– март 2021 гг. Поиск проводился в электронных базах данных: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. Основные поисковые запросы: «предикторы + тяжелое течение + COVID-19», «генетические вариации+COVID-19», «фармакогенетика+COVID-19», «полиморфизм генов + SARS-CoV-2», «фармакотерапия+полиморфизм генов + COVID-19». Поисковые запросы выполнялись на русском и английском языках.

Результаты и заключение. Поисковые научные исследования, детализирующие механизмы заражения SARS-CoV-2, вариабельность тяжести течения заболевания и индивидуальные особенности терапевтического ответа на применяемые препараты, активно проводятся учеными разных стран мира. Однако большинство их научных проектов являются разнонаправленными, а найденные в них возможные предикторы тяжелого течения COVID-19 не подтверждены или не изучены в последующих исследованиях. Генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа организма на SARS-CoV-2 инфекцию требует дальнейшего изучения, что во многом связано с отсутствием однозначного мнения о ведущем механизме, определяющем тяжесть этого заболевания. Обобщение результатов отдельных исследований генетических предикторов тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 может стать основой для дальнейшего поиска и повышения достоверности полученных данных с целью разработки стратегии предупреждения распространения инфекции COVID-19, определения потенциальных мишеней таргетной терапии, а также разработки протоколов оптимизации фармакотерапии этого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; фармакотерапия; полиморфизм генов; фармакогенетика; SARS-CoV-2; предикторы

Список сокращений: COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года; SARS-CoV-2 – коронавирус, этиология COVID-19; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; GWAS – Genome-Wide Association Studies / полногеномный поиск ассоциаций; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; AGTR1/2 Angiotensin II receptor type 1 and type 2 / Рецептор ангиотензина II типа 1 и 2; ОШ – отношение шансов; TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2 / трансмембранная сериновая протеаза типа 2; NF-κB – Nuclear factor-κB / транскрипционный ядерный фактор κB; DPP4 – Dipeptidyl-peptidase 4 / дипептидилпептидаза 4; MERS-CoV – короновирус, этиология ближневосточного респираторного синдрома; TLR – Toll-подобные рецепторы; РНК – рибонуклеиновая кислота; IRF – Interferon Regulatory Factor / регуляторный фактор интерферона; ИНФ – интерферон; IL – Interleukin / интерлейкин; HLA – Human Leukocyte Antigens / главный комплекс гистосовместимости; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; TNF – Tumor necrosis factor / фактор некроза опухоли; TGF – Transforming growth factor / трансформирующий фактор роста; CYP – cytochrome P450 / ферменты цитохрома; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; АТФ – аденозинтрифосфат; ДИ – доверительный интервал; OR – относительный риск; Ig – иммуноглобулины

Для цитирования: И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):174-184. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184

© И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева, 2021

For citation: I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, Yu.V. Ponomareva. Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):174-184. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184

GENETIC PREDICTORS OF SEVERITY AND EFFICACY OF COVID-19 PHARMACOTHERAPY

I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, Yu.V. Ponomareva

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: ju.ponomareva@gmail.com

Received 10 April 2021

Accepted 12 May 2021

The pandemic of the novel coronavirus infection 2019 (COVID-19) has changed many aspects of our lives and initiated numerous studies aimed at finding the factors that determine different courses of this infectious disease. The studies aimed at finding predictors of the severe course of this novel coronavirus infection, as well as the factors that determine the efficacy and safety of this disease pharmacotherapy, are acquiring special social significance.

The aim of this work is to find and summarize information on genetic predictors of severe COVID-19, as well as pharmacogenetic aspects that determine the variability of the therapeutic response to the drugs recommended for COVID-19 treatment.

Materials and methods. The article provides a review of scientific results on the research of gene polymorphism that determine a body's response to the introduction of SARS-CoV-2 infection and the effects of pharmacotherapy for this disease, obtained from open and available sources within the period of 2019 – March 2021. The search was conducted in the following electronic databases: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov; Elibrary, Scopus. The main search inquiries were: “predictors + severe course + COVID-19”, “genetic variations + COVID-19”, “pharmacogenetics + COVID-19”, “gene polymorphism + SARS-CoV-2”, “pharmacotherapy + gene polymorphism + COVID-19” in both Russian and English.

Results and conclusion. The exploratory research detailing the mechanisms of infecting with SARS-CoV-2, the variability of the disease severity and the individual characteristics of therapeutic responses to the drugs used, are being actively carried out by scientists all over the world. However, most of their scientific projects are diverse, and the possible predictors of a severe course of COVID-19 found in them, have not been confirmed or investigated in subsequent studies. A generalization of the individual studies results of the genetic predictors concerning COVID-19 severity and effectiveness of its pharmacotherapy, can become the basis for further search and increase the reliability of the data obtained in order to develop a strategy for preventing the spread of COVID-19 infection, to identify potential targets of the treatment, and develop the protocols for optimizing this disease pharmacotherapy.

Keywords: COVID-19; pharmacotherapy; gene polymorphism; pharmacogenetics; SARS-CoV-2; predictors

Abbreviations: COVID-19 – coronavirus disease-2019; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome–associated coronavirus disease, COVID-19 etiology; WHO – World Health Organization; GWAS – Genome-Wide Association Studies / полногеномный поиск ассоциаций; ACE – angiotension-converting enzyme; AGTR1/2 Angiotensin II receptor Type 1 and Type 2; OR – odd ratio; TMPRSS2 – Transmembrane protease, serine 2; T NF-κB – Transcriptional nuclear factor-κB; DPP4 – Dipeptidyl-peptidase 4; MERS-CoV – coronavirus, Middle East respiratory syndrome etiology; TLR – Toll-like receptor; RNA – ribonucleic acid; IRF – Interferon Regulatory Factor; INF – interferon; IL – Interleukin; HLA – Human Leukocyte Antigens; HIV – human immunodeficiency virus; TNF – Tumor necrosis factor; TGF – Transforming growth factor; CYP – Cytochrome P450; GCSs – glucocorticosteroids; ARDS – acute respiratory distress syndrome; ATP – adenosine triphosphate; CI – confidence interval; RR – relative risk; Ig – immunoglobulin

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 изменила многие аспекты нашей жизни и инициировала многочисленные исследования, направленные на поиск факторов, определяющих различное течение этого инфекционного заболевания. Известно, что более 40% людей переносят SARS-CoV-2 инфекцию бессимптомно, кроме того, часть популяции обладает естественной невосприимчивостью к ней и даже при высокой вирусной нагрузке не манифестирует заболеванием [1]. Другим полюсом индивидуальной реактивности являются пациенты с тяжелым течением инфекции, которые госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии с симптомами острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточно-

сти. Смертность в этой группе составляет более 40% [2]. По данным ВОЗ на 31 марта 2021 в мире зарегистрировано 2 769 696 подтвержденных смертей от COVID-19 на 126 372 442 случаев заболевания¹. Многие современные исследования направлены на поиск предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Часть из них посвящена клиническим факторам: так мужской пол, пожилой возраст и коморбидный фон чаще ассоциируются с более тяжелым течением заболевания [3, 4]. Другие исследования направлены на поиск индивидуальных генетических вариаций, которые определяют различия в иммунном ответе на инфекцию SARS-CoV-2 и могут

¹ Доклад ВОЗ о текущей ситуации с COVID-19 в мире (по состоянию на 31.03.2021). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-march-2021>

объяснить варианты клинического течения COVID-19, а также различия в показателях заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 инфекции у населения разных стран [5, 6].

Взаимосвязь тяжести течения COVID-19 с определенными аллельными вариантами генов, ответственных за иммунный ответ, имеет очень важное значение, так как может использоваться для выявления популяции с предрасположенностью к более тяжелому течению инфекции и определения стратегии вакцинопрофилактики. Эти данные могут быть использованы для разработки таргетных терапевтических подходов, а также для подбора специалистов для работы с больными COVID-19 в случае высокой вероятности легкого и бессимптомного течения.

ЦЕЛЬ. Поиск и обобщение информации о генетических предикторах тяжелого течения COVID-19, а также фармакогенетических аспектах, определяющих вариабельность терапевтического ответа на рекомендованные лекарственные препараты для лечения COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен обзор результатов научных исследований по изучению полиморфизма генов, определяющих ответ организма на внедрение SARS-CoV-2 инфекции и эффектов фармакотерапии данного заболевания, полученных из открытых и доступных источников за период 2019 – март 2021 гг. Поиск проводился в электронных базах данных: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. Основные поисковые запросы: «предикторы+тяжелое течение + COVID-19», «генетические вариации + COVID-19», «фармакогенетика + COVID-19», «полиморфизм генов + SARS-CoV-2», «фармакотерапия + полиморфизм генов + COVID-19». Поисковые запросы выполнялись на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические особенности ответа организма человека на внедрение SARS-CoV-2 инфекции

Широкую огласку получило исследование полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), где были проанализированы 8582968 однонуклеотидных полиморфизмов у 1980 пациентов с тяжелым течением COVID-19 жителей Италии и Испании [5]. В контрольную группу включили 2205 здоровых добровольцев. По результатам исследования не было обнаружено определенной взаимосвязи тяжелого течения заболевания с развитием дыхательной недостаточности и одиночного генного полиморфизма. Однако, были выявлены детерминанты тяжелого течения, связанные с несколькими генами, расположенными в фрагменте 3 хромосомы – локус 3p21.31, включающий гены SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 и XCR1. Среди этих генов выделяют наиболее значимые в патогенезе развития COVID-19: LZTFL1 (экспрессируется

в легких и определяет продукцию белка, регулируемую цилиарную функцию), SLC6A20 (ген, кодирующий синтез соответствующего белка-транспортера, участвующего в трансмембранном переносе ионов натрия и хлора; а также предположительно влияет на взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2 рецепторами), CCR9 (ген, кодирующий синтез одноименного мембранного белка, входит в состав G-протеин-опосредованных рецепторов, является рецептором для хемокинов, контролирующей миграцию эффекторных клеток в очаг воспаления), CXCR6 (экспрессирован в лимфоидной ткани и на активированных Т-лимфоцитах, регулируя их активность; включая влияние на иммунный ответ при ингаляционном поступлении вирусных патогенов). Наличие аллели GA в однонуклеотидной последовательности rs11385942 ассоциировалось со снижением экспрессии CXCR6 и повышением экспрессии SLC6A20. По результатам проведенного мета-анализа частота встречаемости риск-аллели была примерно в 1,5 раза выше в группе госпитализированных с дыхательной недостаточностью, получавших респираторную поддержку, по сравнению с группой, получавшей только ингаляции кислорода (ОШ 1,77, 95% доверительный интервал 1,48–2,11; $P=3.30 \times 10^{-4}$). Другим результатом данного исследования было установление взаимосвязи тяжелого течения заболевания с локусом 9q34.2, определяющим группу крови по системе ABO, в данной когорте пациентов. Мета-анализ показал, что пациенты с группой А в 1,5 раза чаще имели тяжелое течение по сравнению с другими группами крови (ОШ 1.45; 95% CI, 1.20–1.75; $P=1.48 \times 10^{-4}$), а также был обнаружен протективный эффект у носителей 0 группы крови (ОШ 0.65; 95% CI, 0.53–0.79; $P=1.06 \times 10^{-5}$). Более достоверные данные могли бы быть получены, если бы в группу контроля попали люди с бессимптомной формой и легким течением SARS-CoV-2 инфекции, а не здоровые люди, которые не были инфицированы данным вирусом.

Ангиотензинпревращающий фермент и трансмембранная сериновая протеаза

Другим направлением поиска генетически обусловленных предикторов тяжелого течения COVID-19 является изучение взаимодействия SARS-CoV-2 с белками клеток-хозяина на этапе внедрения вируса в организм человека, что может объяснить различия в вирусной нагрузке. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку реализуется с помощью поверхностных S-белков, которые взаимодействуют с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ 2) в области участка с протеазной активностью. Вирус инфицирует клетки эпителия дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов. Отмечается высокая экспрессия АПФ 2 альвеолярными пневмоцитами II типа, что определяет тропизм SARS-CoV-2 к легочной ткани. Для активации вирусного S-белка необходим

фермент TMPRSS2, что облегчает проникновение вируса в клетку хозяина [7]. TMPRSS2 может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень в лечении COVID-19.

Применяемые в настоящее время в Японии ингибиторы TMPRSS2, одобренные для лечения ряда форм рака предстательной железы и панкреатита, являются возможными кандидатами для лечения SARS-CoV инфекции [8]. Ген TMPRSS2 локализован в 21 хромосоме 21q22.3, уровень его экспрессии подвержен генетическому полиморфизму, что может при SARS-CoV-2 инфекции определять восприимчивость, вирусную нагрузку и риски тяжелого поражения легких [9]. Однонуклеотидный полиморфизм TMPRSS2 rs383510 и rs464397 показал самую высокую экспрессию в легких пациентов с гомозиготным генотипом TT, rs2070788 – GG генотипом и rs469390 с генотипом AA. Соответственно, rs383510, rs464397 гетерозиготный генотип CT и rs469390 с генотипом AG показали промежуточный уровень экспрессии TMPRSS2, а гомозиготный генотип CC (rs383510, rs464397), GG (rs469390) и генотипы AG и AA (rs2070788) имели самое низкое выражение. Распространенность генетического полиморфизма TMPRSS2 различается в популяции. Например, население Восточной Азии имеет более низкую частоту генотипов с высокой экспрессией по сравнению с американским и европейским сообществом [10].

После высокоафинного соединения вируса с АПФ 2 происходит слияние с клеткой хозяина, проникновение в нее и размножение вируса. Синтез АПФ 2 связан с полиморфизмом гена, кодирующим этот белок. Точечная мутация в гене АПФ 2 (Leu584Ala) повышает проникающую способность SARSCoV-2. Интересно, что несколько аминокислотных последовательностей принципиально изменяют взаимодействие между вирусным белком S1 и АПФ 2 рецептором, изменяя вирусную нагрузку. Всего 13 полиморфизмов (rs1434130600, RS1395878099, RS142984500, RS756231991, RS1244687367, RS73635825, RS778500138, RS867318181, RS763395248, rs4646116, rs778030746, rs1199100713 и rs781255386) определяют быстрое и эффективное взаимодействие АПФ 2/S1, что способствует развитию инфекции. Напротив, другие 18 однонуклеотидных полиморфизмов (rs143936283, rs961360700, rs1569243690, RS751572714, RS1348114695, RS1263424292, RS766996587, RS760159085, RS1016409802, RS146676783, RS1352194082, rs755691167, rs1325542104, rs759579097, rs762890235, rs1192tnqh_9; 192618, rs370610075 и rs1256007252) затрудняют взаимодействия между АПФ 2 и S1, тем самым снижая уровень инфицирования [11]. Вместе с тем, высокая активность АПФ 2 имеет протективный эффект в отношении легочной функции. Инфекция SARS-CoV-2 вероятно снижает регуляторную функцию АПФ 2. Снижение активности АПФ 2, запущенное вирусом, и повышение вследствие этого уровня

ангиотензина II приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов через взаимодействие с рецепторами AGTR1 и AGTR2 с последующей активацией NF-κB. Это способствует повреждению альвеолоцитов и эндотелиоцитов, развитию интерстициального отека и инфильтрации легочной ткани [11].

Еще одним геном, который может потенциально влиять на тяжесть течения COVID-19, является ген AGTR2, который кодирует рецепторы ангиотензина II 2-го типа. Таким образом, можно допустить, что именно связывание SARSCoV-2 с AGTR2 напрямую и/или опосредовано через рецептор АПФ 2 приводит к дисбалансу ренин-ангиотензиновой системы, избыточному накоплению ангиотензина II и, как следствие, к более тяжелым формам заболевания [12].

Дипептидилпептидаза 4

Дипептидилпептидаза 4 является внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой. Данный фермент участвует в расщеплении широкого спектра субстратов, включая хемокины, нейропептиды и инкретины (например, глюкагоноподобный пептид-1). DPP4 является поверхностным антигеном и известен также как CD26. DPP4 экспрессируется во многих органах и тканях, включая легкие, кишечник, плаценту, почки, а также в иммунных клетках. Ранее было обнаружено, что DPP4 играет роль в праймировании гликопротеина S в момент проникновения MERS-CoV в клетки хозяина [13], в настоящее время рассматривается его аналогичная роль в проникновении SARS-CoV-2 [14]. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена DPP4 (rs13015258 – С аллель), который ассоциируется с очень высокой экспрессией и ростом летальности среди пациентов с COVID-19, страдающих сахарным диабетом типа 2 [9].

Toll-подобные рецепторы

Одна из важнейших функций врожденного иммунитета – распознавание клетками микробных компонентов, что определяет запуск первой линии защиты организма человека от вторжения болезнетворных организмов. TLR играют ключевую роль в процессе распознавания и активации иммунного ответа. У человека выявлено 10 подтипов этих рецепторов, каждый из которых ответственен за идентификацию различных структурных компонентов микробов. Вирус SARS-CoV-2, проникает в клетки, связывается с эндосомальными TLR 3-го и 7-го типов и цитоплазматическими РНК-рецепторами. Эти структуры играют важнейшую роль в распознавании вирусной РНК и инициации интерфероногенеза, как одного из основных компонентов врожденного иммунитета и противовирусной защиты. Каскад реакций происходит за счет активации NF-κB и IRF путей. В литературе встречаются ограниченные данные о низкой экспрессии гена X-хромосомы, кодирующего синтез TLR7, и со-

ответственно, сниженной активностью интерферонов I и II типов, которое сопровождалось развитием тяжелых форм COVID-19 у мужчин молодого возраста [15]. Помимо обнаружения генетической связи, которая может открыть новые возможности для изучения потенциальных методов лечения, это исследование, возможно, также дает объяснение наблюдаемой тенденции к более высокой смертности от COVID-19 у мужчин, чем у женщин. В X-хромосоме обнаружены ряд генов и регуляторных элементов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом [16].

Интерфероновый статус

Синтез эндогенного интерферона является универсальным эволюционно закрепленным механизмом защиты от вирусной инфекции. Отсроченная стимуляция экспрессии генов, ответственных за интерферогенез и противовирусный ответ, ассоциируется с тяжестью клинических проявлений инфекционных заболеваний. У умерших пациентов с инфекцией, вызванной MERS-CoV, уровень синтеза эндогенного интерферона был достоверно ниже, чем у выживших [17]. Активация этого пути связана с индукцией экспрессии нескольких сот генов, которые влияют на подавление вирусной репликации. Генные вариации, определяющие низкую функциональную активность интерфероновой системы 1 типа характеризуются развитием иммунодефицитных состояний и жизнеугрожающим течением вирусных инфекций.

Ряд работ продемонстрировали взаимосвязь тяжелого течения COVID-19 с низкой активностью этого пути. Zang [18] в своем исследовании, проанализировав геном 659 пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции, выделил 13 генов-кандидатов, отвечающих за реализацию интерфероновой системы 1 типа. У 23 пациентов из 659 (3,5%) были обнаружены мутации, которые реализовывались сниженной активацией интерфероновой системы и характеризовались более тяжелым течением болезни. У этих пациентов была зафиксирована высокая вирусная нагрузка. Ранее было показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs12252C/C в гене IFITM3 (кодирует интерферон-индуцированный трансмембранный белок 3) является фактором риска тяжелого течения гриппа [19]; данный полиморфизм – rs12252C/C, был также обнаружен у пациента с тяжелым течением COVID-19 [20].

Другой возможной причиной тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции может быть продукция нейтрализующих аутоантител [21]. Аутоантитела, направленные на блокирование регуляторных белков, в частности ИНФ- α и ИНФ- ω , были обнаружены у 101 из 987 пациентов (10,2%; из них 94% мужчины преимущественно старше 65 лет) с угрожающими для жизни состояниями в текущую пандемию. Продукция нейтрализующих аутоантител коррелировала с низкими плазменными концентрациями ИНФ- α .

Кроме того, аутоантитела к белкам ИНФ 1 типа не были обнаружены у 663 пациентов с бессимптомным или легким течением COVID-19, а в популяции здоровых индивидуумов, не инфицированных SARS-CoV-2 инфекцией, аутоантитела обнаружены в 0,33% случаев (4/1227 человек). Продукция аутоантител к ИНФ 2 типа, IL-6 и IL-17 были выявлены у здоровых людей, пациентов с аутоиммунными заболеваниями и оппортунистическими инфекциями, однако их роль в определении степени тяжести заболеваний еще до конца не ясна [22]. В данной литературе приводятся редкие случаи наследственно обусловленных состояний с аутоиммунным механизмом или иммунодефицитом, которые сопровождались гиперпродукцией или дефицитом белков интерфероновой системы 1 типа соответственно. Однако отмечены случаи, что у условно здоровых людей с низкой экспрессией генов, определяющих этот ответ, возможно клинически бессимптомное носительство этих геномных вариаций до момента контакта с определенными вирусами, что может объяснить причину тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции у пациентов без истории иммунодефицита в анамнезе [15]. Определение аутоантител к белкам интерфероновой системы 1 типа может быть полезно для определения терапевтической стратегии по ведению пациентов. При наличии аутоантител не будут эффективны препараты рекомбинантного ИНФ- β , а также этих пациентов нельзя рассматривать как доноров плазмы. Если это вариант с низкой экспрессией генов, ответственных за интерфероновый ответ 1 типа, у них наоборот, целесообразна терапия препаратами рекомбинантного интерферона.

Система HLA

Гены системы главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leukocyte Antigen) кодируют одноименные молекулы на поверхности клеток. Эти белковые структуры осуществляют презентацию различных антигенов, в том числе возбудителей вирусных инфекций, и определяют тяжесть течения многих заболеваний. Это самая полиморфная генетическая система человека (более 9000 аллелей) локализована на коротком плече хромосомы 6 [23]. Учитывая роль системы HLA в формировании иммунного ответа, полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости может определять предрасположенность и варианты течения инфекционных заболеваний. Так, известно, что более тяжелое течение гриппа H1N1 ассоциировано с генотипами HLA-A*11, HLA-B*35 и HLA-DRB1*10, а при ВИЧ-1 у носителей HLA-A*02:05 снижен риск сероконверсии [24]. Существует теория, что полиморфизм генов HLA формировался в периоды эпидемий инфекционных заболеваний, с селекцией аллелей с различной пептид-связывающей способностью. При этом гетерозиготы с различными молекулами HLA являются более приспособленными

к формированию иммунного ответа по сравнению с гомозиготами [25]. В 2003 году в эпидемию SARS-CoV была показана корреляция между полиморфизмом генов системы HLA и более тяжелым течением инфекции у носителей HLA-B*46:01. На основании этих данных был выполнен анализ *in silico* аффинности 145 генотипов HLA к белковым структурам SARS-CoV-2 [26]. Было показано, что генотип HLA-B*46:01 обладает самой низкой связывающей способностью с белками SARS-CoV-2, что может быть предиктором более тяжелого течения данного заболевания. Подобный ответ был спрогнозирован также для генотипов HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02. В противоположность, генотипы HLA-B*15:03, HLA-A*02:02 и HLA-C*12:03 показали высокую активность к презентации антигенов SARS-CoV-2, что предполагает хороший протективный иммунитет.

В другом исследовании Tomita Y. и соавторы провели анализ *in silico*, основанный на распространенности полиморфизмов генов системы HLA и ассоциаций наиболее частых аллелей в странах с высокими показателями летальности от COVID-19 [27]. Авторы нашли возможные ассоциации между HLA-A*02:01 генотипом, определяющим сравнительно низкую связывающую способность с SARS-CoV-2 антигенами, по сравнению с индивидуумами с генотипом HLA-A*11:01 или HLA-A*24:01, развивающими более эффективный Т-клеточный опосредованный противовирусный ответ на инфекцию. Изучены самые частые HLA генотипы у людей во всем мире и было показано, что варианты HLA-A*02:01, HLA-C*07:01, HLA-DPB1*04:01, HLA-DQPB1*03:01 встречаются более чем у половины населения Земли. Затем выбрали 19 стран и разделили на две группы: первая – где эти аллельные варианты наиболее часто встречаются, вторая – с низкой частотой встречаемости данных генотипов. Затем был проведен корреляционный анализ между частотой распространенности данных генотипов и общим количеством подтвержденных случаев заболевания и смерти от COVID-19 на 1 млн населения. Носительство HLA-C, HLA-DPB1, HLA-DQPB1 генотипов не продемонстрировало принципиальных различий между странами по анализируемым показателям. Вместе с тем, в странах, где был более распространен генотип HLA-A*02:01 отмечалась статистически значимая более высокая заболеваемость COVID-19 (1842 случая/1 млн населения на 24 апреля 2020 и 5795/1 млн населения на 15 августа 2020) по сравнению со странами, где преобладал генотип HLA-A*24:02 и HLA-A*11:01 (97 случаев/1 млн населения на апрель 2020 и 419 случаев/1 млн населения август 2020), а также смертность – 98 против 2,5 случаев на апрель 2020 и 488 против 6,1 на август 2020 соответственно. Авторы двух представленных исследований предлагают одновременно проводить HLA-типирование и тестирование на COVID-19 для определения группы риска, а также вакцинировать

в первую очередь лиц с высоким риском в соответствии с данными генетического исследования.

Цитокиновый статус

Цитокины – это низкомолекулярные белки, которые являются сигнальными молекулами и через специфические рецепторы осуществляют кооперацию между различными клетками и системами в нормальных условиях, а также при возникновении патологических процессов. Цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительной реакции и важны для защиты человека от широкого спектра вирусов, участвуя в регуляции как системы врожденного иммунитета, так и воспалительных процессов. Индивидуальный уровень цитокинов чрезвычайно вариабелен и генетический фактор оказывает значимый вклад в персональный профиль. В многочисленных исследованиях было показано, что полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины, могут влиять на их транскрипционную активность, и, соответственно, уровень продукции [28]. В ряде случаев при воздействии инфекционных патогенов, аутоиммунных механизмах и неопластическом синдроме возможна гиперцитокинемия – неконтрольное высвобождение медиаторов воспаления, которое сопровождается иммунной дисфункцией, системным воспалительным процессом с повреждением собственных тканей и развитием полиорганной недостаточности [29]. Среди возможных стимулов для инициации цитокинового шторма установлена роль коронавирусов, и в частности SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 и признаками цитокинового шторма установлены изменения продукции многих цитокинов: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α и TGF- β 1. Среди них наиболее типична гиперпродукция IL-6, IL-1 β , IL-10 и TNF α . Учитывая, что роль полиморфизма генов, кодирующих выработку цитокинов, была доказана для многих инфекционных заболеваний, включая малярию, грипп, менингококковую инфекцию и сепсис в ранее проведенных исследованиях [30, 31], варианты генов провоспалительных цитокинов являлись объектом изучения и при SARS-CoV-2 инфекции. Однако, ни один из ранее выявленных полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов, связанных с более тяжелым течением заболеваний, не были воспроизведены в исследованиях при COVID-19. Так, в опубликованном исследовании случай-контроль у пациентов с SARS-CoV инфекцией не было выявлено взаимосвязи течения заболевания с полиморфизмом гена TNF- α [32], также не выявлено корреляции тяжести COVID-19 с генетическими вариантами этого гена в современном исследовании у 900 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [33].

IL-6 является одним из провоспалительных цитокинов, уровень которого резко увеличивается у пациентов с COVID-19 [34]. Кроме того, его уровень рассматривается как прогностический фактор тяжести этого

заболевания. Более высокие уровни циркулирующего IL-6 наблюдаются у пациентов с респираторной дисфункцией, что позволяет предположить, что инфекция SARS-CoV-2 запускает цитокин-опосредованный механизм повреждения легких; эти пациенты достоверно чаще имели показания к проведению респираторной поддержки [35]. Генетические вариации, определяющие продукцию IL-6, рассматриваются как потенциальные детерминанты ответа клетки-хозяина на вторжение SARS-CoV-2 [36]. В исследованиях прошлых лет было показано, что мутации гена IL-6 (rs1800797 и rs1800795) ассоциируются с прогрессированием кардиоваскулярной патологии [37], а сочетанные полиморфизмы генов IL-6 (rs1800797), IL-10 (rs1800872) и С-реактивного белка (rs1205) коррелировали с тяжестью и прогнозом у пациентов с внебольничной пневмонией [38]. Однако, среди доступных для анализа данных по роли генетической предрасположенности к синтезу IL-6 при COVID-19 только одно исследование показало, что статус носителя аллеля IL-6 –174С связан с более высоким уровнем продукции IL-6 и более тяжелыми формами пневмонии в целом. Этот результат не отражает прямую зависимость тяжести заболевания с полиморфизмом генов, а подтверждает, что IL-6 играет ключевую роль в прогрессировании новой коронавирусной пневмонии [39]. Таким образом, более детальная информация о связи полиморфизма генов цитокинов, имеющих значение при SARS-CoV-2 инфекции, и тяжести течения COVID-19 требует дальнейших научных изысканий.

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии COVID-19

Генетические вариации пациентов с COVID-19 могут влиять не только на характер течения инфекции и тяжесть клинических проявлений, но и определять индивидуальный ответ на применяемые фармакологические препараты. В настоящем обзоре приводятся данные о лекарственных препаратах, рекомендованных для лечения COVID-19, и возможные изменения эффективности и безопасности терапии, связанные с полиморфизмами генов пациентов. Хотя в настоящее время нет данных фармакогенетических исследований у пациентов с COVID-19, существуют вероятные механизмы, с помощью которых можно предвидеть важные генетические детерминанты.

Гидроксихлорохин

Гидроксихлорохин – противомаларийное средство, производное 4-аминохинолина. Помимо лечения и профилактики малярии, за счет противовоспалительного и иммуносупрессивного действия включен в клинические рекомендации по фармакотерапии ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Гидроксихлорохин один из первых препаратов этиотропной терапии, который был включен в протоколы лечения COVID-19. Механизм

противовирусного действия гидроксихлорохина при COVID-19 пока не ясен. Предположительно, препарат препятствует проникновению вируса внутрь клетки, нарушая процессы эндоцитоза. Кроме того, гидроксихлорохин может напрямую влиять на взаимодействие между SARS-CoV-2 и АПФ 2 за счет снижения гликозилирования АПФ 2 [40]. Иммуносупрессивный эффект проявляется снижением продукции провоспалительных цитокинов, что также может оказать благоприятное действие при гипериммунном ответе при COVID-19. Эффективность и безопасность гидроксихлорохина связана с фармакокинетикой препарата. Препарат метаболизируется в печени системой CYP P450 с участием ферментов CYP2D6, CYP2C8, CYP1A1 и CYP3A4. Генетические полиморфизмы ферментов влияют на скорость метаболизма и, соответственно, на фармакологический ответ. В ранее проведенных исследованиях, аллели CYP2C8*2, CYP2C8*3, CYP2C8*4 снижали активность и емкость ферментов *in vitro* по сравнению с аллелем дикого типа CYP2C8*1A, что приводило к отсроченному образованию активных метаболитов препарата и снижению терапевтического ответа [42]. Полиморфизм CYP2D6 (rs1135840 and rs1065852) индуцирует метаболизм гидроксихлорохина у пациента с системной красной волчанкой [41]. Однонуклеотидные полиморфизмы гена, кодирующего синтез глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (rs5030868, rs1050828 и rs1050829), связаны со снижением активности фермента и повышенным риском гемолиза [43].

Ремдесивир

Ремдесивир – противовирусный препарат, является аденозиновым нуклеотидным пролекарством, которое метаболизируется в клетках организма с образованием активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога АТФ и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК [44]. Ремдесивир подвергается серийному метаболизму, опосредованному внутриклеточными эстеразами и фосфоамидазой, что приводит к образованию основного метаболита ремдесивира. Фармакогенетические исследования ремдесивира на сегодняшний день не опубликованы, но исследования *in vitro* показывают, что он является субстратом для ферментов CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A4, а также субстратом для транспортеров OATP1B1 и P-гликопротеина [45]. Таким образом, известные полиморфизмы этих генов теоретически могут влиять на фармакокинетику ремдесивира [46].

Фавипиравир

Фавипиравир был разработан и одобрен в Японии в 2014 году для лечения и профилактики гриппа

и в настоящее время исследуется его эффективность при COVID-19. Опубликованных исследований, посвященных фармакогенетике фавипиравира, нет. Возможные пути изменения его эффективности могут быть связаны с конкурентным метаболизмом альдегидоксидазного пути, который является основным для его дезактивации [47].

Интерферон β -1b

Применение препаратов интерферонов, в частности ИФН- β 1b, продемонстрировало эффективность в лечении коронавирусной инфекции SARS и/или MERS и в настоящее время изучается при COVID-19 [48]. Изменение эффективности и повышение риска побочных эффектов препаратов ИФН- β -1b, связанных с фармакогенетическими факторами, не установлено. Однако в когорте шведских пациентов с рассеянным склерозом, получавших ИФН- β 1b, риск образования биологически значимых нейтрализующих антител был выше у пациентов с аллелем HLA-DRB1*04 (OR: 3,53, 95% ДИ: 1,64–7,61) и ниже с HLA-DRB1*15 (ОШ: 0,33, 95% ДИ: 0,16–0,71) [49].

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – ингибитор рецепторов к IL-6, активно используется в качестве биологической терапии ревматоидного артрита. Учитывая доказанную роль гиперпродукции IL-6 в патогенезе тяжелого течения COVID-19, применение препаратов, блокирующих эффекты IL-6, является обоснованным. Ранее сообщалось о генетических биомаркерах эффективности тоцилизумаба при ревматоидном артрите, включая вариации FCGR3A, IL6R, CD69, GALNT1845–47. У 87 пациентов с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб, и генотипом FCGR3Ars396991TT показан лучший ответ через 12 месяцев (по сравнению с GT; OR: 5,1; 95% ДИ: 1,2–21,3; $p = 0,03$). Этот вариант может влиять на сродство Fc-фрагмента рецептора IgG к тоцилизумабу и изменять его системный клиренс [50].

На данный момент существует ограниченное доказательство того, что фармакогеномные биомаркеры могут помочь в определении ответа на терапию тоцилизумабом при COVID-19 и перевод этих данных на течение COVID-19 является некорректным. Также нет исследований, посвященных фармакогенетике тоцилизумаба у пациентов с синдромом гиперпродукции цитокинов, который был бы близок к патофизиологии COVID-19. Вместе с тем, идентификация маркеров ответа на тоцилизумаб при SARS-CoV-2 может позволить провести индивидуальную таргетную терапию и у ряда пациентов с предикторами неэффективности терапии не использовать иммунодепрессанты для лечения вирусного заболевания. Еще одним важным аспектом необходимости этих исследований, является экономический фактор.

Ингибиторы янус-киназ

Тофацитиниб и барицитиниб – другие биологически активные препараты, блокирующие гиперцитокиновый ответ и одобренные к применению при COVID-19. В настоящее время не опубликованы данные по фармакогенетике этих препаратов. Однако, их фармакокинетические параметры включают несколько потенциально важных генов-кандидатов. Оба препарата являются субстратами для CYP3A4. Тофацитиниб также частично метаболизируется CYP2C19. Оба гена ферментов метаболизма подвержены генетическим полиморфизмам, что может изменять активность препаратов [51].

Системные глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются мощными неспецифическими противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами. В лечении пациентов, инфицированных COVID-19, они применяются в терапии острого респираторного дистресс-синдрома. Фармакогенетических предикторов эффективности системных ГКС при ОРДС не выявлено. Однако, возможные варианты фармакологического ответа могут быть связаны с рецепторной активностью, а также фармакокинетических путей через активность ферментов метаболизма и белков-транспортеров [52]. Метаболизм ГКС осуществляется в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A7, а также в легочной ткани под действием CYP3A5 и CYP3A7 [53]. Полиморфизм CYP3A4*22 гена, кодирующего CYP3A4, может изменять активность изофермента и, соответственно, влиять на эффективность терапии. Так в ранее проводимых исследованиях было показано, что у гетерозигот с генотипом CYP3A4*22 T (C/T) эффективность терапии глюкокортикостероидами была выше по сравнению с генотипом C/C [54].

Еще один фармакокинетический фактор, который может изменить эффективность и безопасность терапии глюкокортикостероидами, это экспрессия Р-гликопротеина. Его уровень активности связан с генетическим полиморфизмом гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1), что может повлиять на терапевтический ответ [55]. Экспрессия глюкокортикоидных рецепторов кодируется геном NR3C1. Целый ряд научных исследований посвящен изучению полиморфизма данного гена, известно около 40 генных вариантов, кодирующих синтез этих рецепторов [56]. Индивидуальная вариабельность может определять эффективность и безопасность терапии глюкокортикостероидами [57]. Кроме того, аффинность глюкокортикоидных рецепторов может изменяться под действием провоспалительных цитокинов, IL-1 и TNF- α [58], что возможно может являться фактором эффективности терапии этими препаратами при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря объединенным усилиям и согласованным действиям в борьбе с новой коронавирусной инфекцией, обеспечивается глобальный доступ к вакцинам, современным средствам диагностики и эффективным лекарственным препаратам для всех нуждающихся в них людей. Однако борьба с COVID-19 продолжается. Научные изыскания, детализирующие механизмы заражения SARS-CoV-2, вариабельность тяжести течения заболевания и индивидуальные особенности терапевтического ответа на применяемые препараты, не теряют свою актуальность и имеют большую социальную значи-

мость. Генетически обусловленная гетерогенность иммунного ответа на SARS-CoV-2 инфекцию требует дальнейшего изучения, так как нет однозначного мнения о ведущем механизме, который определяет тяжесть заболевания. Результаты исследований по поиску генетических предикторов тяжести болезни и эффективности фармакотерапии COVID-19 могут стать основой для направлений дальнейшего поиска, а также использоваться для разработки стратегии предупреждения инфекции, анализу потенциальных мишеней таргетной терапии и разработки протоколов оптимизации фармакотерапии этого заболевания.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

И.Н. Шишиморов – планирование и редактирование обзора; О.В. Магницкая – поиск материала и редактирование обзора; Ю.В. Пономарева – поиск материала и написание обзора.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173, No. 5. – P. 362–367. DOI: 10.7326/M20-3012.
- Armstrong R.A., Kane A.D., Kursumovic E., Oglesby F.C., Cook T.M. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76, No. 4. – P. 537–548. DOI: 10.1111/anae.15425.
- Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser, H.K., Morgan R., Sabra L. Klein Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe // *Biology of Sex Differences*. – 2020. – Vol. 11, No.1. – P. 29. DOI: 10.1186/s13293-020-00304-9.
- Izquierdo J.L., Ancochea J., Soriano J.B. Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission of Patients With COVID-19: Retrospective Study Using Machine Learning and Natural Language Processing // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – Vol. 22, No. 10. – e21801. DOI: 10.2196/21801.
- Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., Invernizzi P., Fernández J., Prati D. et al. Genomewide association study of severe with respiratory failure // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No.16. – P. 1522–1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283.
- The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. // *European Journal of Human Genetics*. – 2020. – No.28. – P. 715–718. DOI: 0.1038/s41431-020-0636-6.
- Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A. Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry // *Journal of Virology*. – 2011. – Vol. 85, No. 2. – P. 873–882. DOI: 10.1128/JVI.02062-10.
- Zhou Y., Vedantham P., Lu K., Agudelo J., Carrion R. Jr., Nunneley J.W., Barnard D., Pöhlmann S., McKerrow J.H., Renslo A.R., Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry // *Antiviral Research*. – 2015. – Vol. 116. – P. 76–84. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.01.011.
- Senapati S., Kumar S., Singh A.K., Banerjee P., Bhagavatula S. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human // *Journal of genetics*. – 2020. – Vol. 99, No.1. – P. 53. DOI: 10.1007/s12041-020-01217-7.
- Irham L.M., Chou W.H., Calkins M.J., Adikusuma W., Hsieh S.L., Chang W.C. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. – Vol. 529, No. 2. – P. 263–269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.179.
- Devaux C.A., Pinault L., Osman I.O., Raoult D. Can ACE2 Receptor Polymorphism Predict Species Susceptibility to SARS-CoV-2? // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 608765. DOI: 10.21203/rs.3.rs-25753/v1.
- Cui C., Huang C., Zhou W., Ji X., Zhang F., Wang L., Zhou Y., Cui Q. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells // *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. – 2020. – P. 1–1. DOI: 10.1109/TCBB.2020.3009099.
- Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature*. – 2013. – Vol. 495, No. 7440. – P. 251–254. DOI: 10.1038/nature12005.
- Ibrahim I.M., Abdelmalek D.H., Elshahat M.E., Elfiky A.A. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 80, No. 5. – P. 554–562. DOI: 10.21203/rs.2.24599/v1.
- Van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., van den Heuvel G., Mantere T., Kersten S., et al. Presence of

- genetic variants among young men with severe COVID-19 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, No. 7. – P. 1–11. DOI: 10.1001/jama.2020.13719.
16. Schurz H., Salie M., Tromp G., Hoal E.G., Kinnear C.J., Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility // *Human Genomics*. – 2019. – Vol. 13, No. 1. – P. 2. DOI: 10.1186/s40246-018-0185-z.
 17. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. – 2020. – Vol. 369, No. 6504. – P. 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027.
 18. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. – 2020. – Vol. 370, No. 6515. – P. 4570. DOI: 10.1126/science.abd4570.
 19. Prabhu S.S., Chakraborty T.T., Kumar N., Banerjee I. Association between IFITM3 rs12252 polymorphism and influenza susceptibility and severity: A meta-analysis // *Gene*. – 2018. – Vol. 674. – P. 70–79. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.070.
 20. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., Zhang P., Xu B., Li K., Liang L., Zhang C., Dai Y., Feng Y., Sun J., Hu Z., Xiang H., Knight J.C., Dong T., Jin R. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019 // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 222, No. 1. – P. 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa2433.
 21. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. – 2020. – Vol. 370, No. 6515. – P. 4585. DOI: 10.1126/science.abd4585.
 22. Ku C.L., Chi C.Y., von Bernuth H., Doffinger R. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? // *Human Genetics*. – 2020. – Vol. 139, No. 6–7. – P. 783–794. DOI: 10.1007/s00439-020-02180-0.
 23. Choo S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications // *Yonsei medical journal*. – 2007. – Vol. 48, No.1. – P. 11–23. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
 24. Shi Y., Wang Y., Shao C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ*. – 2020. – Vol. 27, No.5. – P. 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
 25. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 9–15. DOI: 10.14341/probl12.
 26. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., Wood M.A., Weeder B.R., Nellore A., Thompson R.F. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // *Journal of Virology*. – 2020. – Vol. 94, No.13. – e00510-20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
 27. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2020. – Vol. 8, No.4. – P. 684–694. DOI: 10.1002/iid3.358.
 28. Vandenbroeck K. Cytokine gene polymorphisms and human autoimmune disease in the era of genome-wide association studies // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2012. – Vol. 32, No. 4. – P. 139–151. DOI: 10.1089/jir.2011.0103.
 29. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No.23. – P. 2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
 30. Vollmer-Conna U., Piraino B.F., Cameron B., Davenport T., Hickie I., Wakefield D., Lloyd A.R. Cytokine polymorphisms have a synergistic effect on severity of the acute sickness response to infection // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47, No.11. – P. 1418–1425. DOI: 10.1086/592967.
 31. Chiche, J.D., Siami, S., Dhainaut, J.F., Mira J.P. Cytokine Polymorphisms and Susceptibility to Severe Infectious Diseases // *Sepsis*. – 2011. – Vol. 4, No.3. – P. 209–215. DOI: 10.1023/A:1013222407924.
 32. Wang S., Wei M., Han Y., Zhang K., He L., Yang Z., Su B., Zhang Z., Hu Y., Hui W. Roles of TNF- α gene polymorphisms in the occurrence and progress of SARS-Cov infection: A case-control study // *BMC Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 8, No.1. – P. 27. DOI: 10.1186/1471-2334-8-27.
 33. Saleh A., Sultan A., Elashry M.A., Farag A., Mortada M.I., Ghannam M.A., Saed A.M., Ghoneem S. Association of TNF- α G-308 A Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients // *Immunological Investigations*. – 2020. – P. 1–12. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709.
 34. Grifoni E., Valoriani A., Cei F., Lamanna R., Gelli A., Ciambotti B., Vannucchi V., Moroni F., Pelagatti L., Tarquini R., Landini G., Vanni S., Masotti L. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19 // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 81, No. 3. – P. 452–482. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.008.
 35. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M., Klein M., Weinberger T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146, No. 1. – P. 128–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
 36. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2020. – Vol. 39, No.12. – P. 4563–4565. DOI: 10.1080/07391102.2020.1776640.
 37. González-Castro T.B., Hernández-Díaz Y., Pérez-Hernández N., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I.E., López-Narvaez M.L., Blachman-Braun R., Posadas-Sánchez R., Vargas-Alarcón G., García-Flores E., Cazarín-Santos B.G., Borgonio-Cuadra V.M., Reyes-López P.A., Rodríguez-Pérez J.M. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects // *EXCLI Journal*. – 2019. – Vol. 18. – P. 331–355. DOI: 10.17179/excli2019-1248.
 38. Chou S.C., Ko H.W., Lin Y.C. CRP/IL-6/IL-10 Single-Nucleotide Polymorphisms Correlate with the Susceptibility and Severity of Community-Acquired Pneumonia // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2016. – Vol. 20, No.12. – P. 732–740. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0156.
 39. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 155, No. 12. – P. 548–556. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.002.
 40. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H., Li Y., Hu Z., Zhong W., Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro // *Cell Discovery*. – 2020. – Vol. 6. – 16p. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.
 41. Lee J.Y., Vinayagamoorthy N., Han K., Kwok S.K., Ju J.H., Park K.S., Jung S.H., Park S.W., Chung Y.J., Park S.H. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – Vol. 68, No.1. – P. 184–190. DOI: 10.1002/art.39402.

42. Elewa H., Wilby K.J. A Review of Pharmacogenetics of Antimalarials and Associated Clinical Implications // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2017. – Vol. 42, No. 5. – P. 745–756. DOI: 10.1007/s13318-016-0399-1.
43. Sortica V.A., Lindenau J.D., Cunha M.G., Ohnishi M.D., Ventura A., Ribeiro-Dos-Santos Â.K., Santos S.E., Guimarães L.S., Hutz M.H. The effect of SNPs in CYP450 in chloroquine/primaquine Plasmodium vivax malaria treatment // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, No.17. – P. 1903–1911. DOI: 10.2217/pgs-2016-0131.
44. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No. 19. – P. 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
45. Singh A.K., Singh A., Singh R., Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2020. – Vol. 14, No.4. – P. 641–648. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.018.
46. Takahashi T., Luzum J.A., Nicol M.R., Jacobson P.A. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies // *npj Genomic Medicine*. – 2020. – Vol. 5, No.35. DOI: 10.1038/s41525-020-00143-y.
47. Du Y.-X., Chen X.-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 108, No.2. – P. 242–247. DOI: 10.1002/cpt.1844.
48. Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H., Lavergne V., Baden L., Cheng V.C., Edwards K.M., Gandhi R., Muller W.J., O'Horo J.C., Shoham S., Murad M.H., Mustafa R.A., Sultan S., Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 // *Clin Infect Dis*. – 2020. – c1aa478. DOI: 10.1093/cid/ciaa478.
49. Link J., Lundkvist Ryner M., Fink K., Hermanrud C., Lima I., Brynedal B., et al. Human Leukocyte Antigen Genes and Interferon Beta Preparations Influence Risk of Developing Neutralizing Anti-Drug Antibodies in Multiple Sclerosis // *PLOS One* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – e90479. DOI: 10.1371/journal.pone.0090479.
50. Jiménez Morales A., Maldonado-Montoro M., Martínez de la Plata J.E., Pérez Ramírez C., Daddaoua A., Alarcón Payer C., Expósito Ruiz M., García Collado C. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 59, No. 4. – P. 517–531. DOI: 10.1002/jcph.1341.
51. Gaedigk A., Ingelman-Sundberg M., Miller N.A., Leeder J.S., Whirl-Carrillo M., Klein T.E. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 103, No. 3. – P. 399–401. DOI: 10.1002/cpt.910.
52. Song Q.Q., Xie W.Y., Tang Y.J., Zhang J., Liu J. Genetic variation in the glucocorticoid pathway involved in interindividual differences in the glucocorticoid treatment // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, No. 3. – P. 293–316. DOI: 10.2217/pgs-2016-0151.
53. Koch I., Weil R., Wolbold R., Brockmöller J., Hustert E., Burk O., Nuessler A., Neuhaus P., Eichelbaum M., Zanger U., Wojnowski L. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2002. – Vol. 30, No. 10. – P. 1108–1114. DOI: 10.1124/dmd.30.10.1108.
54. Stockmann C., Fassel B., Gaedigk R., Nkoy F., Uchida D.A., Monson S., Reilly C.A., Leeder J.S., Yost G.S., Ward R.M. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. // *The Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 162, No. 6. – P. 1222–1227. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.031.
55. Cuppen B.V., Pardali K., Kraan M.C., Marijnissen A.C., Yrlid L., Olsson M., Bijlsma J.W., Lafeber F.P., Fritsch-Stork R.D. Polymorphisms in the multidrug-resistance 1 gene related to glucocorticoid response in rheumatoid arthritis treatment. // *Rheumatology International*. – 2017. – Vol. 37, No. 4. – P. 531–536. DOI: 10.1007/s00296-017-3653-1.
56. Bray P.J., Cotton R.G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms // *Human Mutation*. – 2003. – Vol. 21, No. 6. – P. 557–68. DOI: 10.1002/humu.10213.
57. Kaymak C.M., Karabulut H.G., Yurur Kutlay N., Ruhi I.H., Tükün A., Olcay L. Association between N363S and BclI polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and glucocorticoid side effects during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment // *Turkish Journal of Hematology*. – 2017. – Vol. 34, No. 2. – P. 151–158. DOI: 10.4274/tjh.2016.0253.
58. Lu N.Z., Cidlowski J.A. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 1024. – P. 102–123. DOI: 10.1196/annals.1321.008.

АВТОРЫ

Шишиморов Иван Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6098-7028. E-mail: drshishimorov@gmail.com

Магницкая Ольга Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ

ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6670-9029. E-mail: magol73@yandex.ru

Пономарева Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8348-2329. E-mail: ju.ponomareva@gmail.com