

ГЕНЕТИКА COVID-19

Д.А. Вологжанин^{1,2}, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, О.В. Шнейдер¹, С.Г. Щербак^{1,2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений — от бессимптомного до крайне тяжелого. В начале пандемии стало ясно, что пожилой возраст и хронические заболевания являются основным фактором риска, однако они не в полной мере объясняют разнообразие симптоматики и осложнений инфекции коронавируса SARS-CoV-2. Генетические факторы риска COVID-19 находятся в начальной стадии изучения. Идентифицирован ряд мутаций и полиморфизмов, влияющих на структуру и стабильность белков — факторов восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, а также предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и потребности в интенсивной терапии. Большинство идентифицированных генетических факторов имеет отношение к функциям иммунной системы. С другой стороны, на распространение и тяжесть течения COVID-19 влияет генетический полиморфизм самого вируса. Геном вируса накапливает мутации и эволюционирует в сторону повышения контагиозности, репликативной способности и уклонения от иммунной системы хозяина. Генетические детерминанты инфекции представляют собой потенциальные терапевтические мишени, а их изучение предоставит информацию для разработки лекарств и вакцин с целью борьбы с пандемией.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; генетические факторы предрасположенности; мутация; полиморфизм.

Для цитирования: Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Генетика COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(1):41–52. doi: 10.17816/clinpract64972

Поступила 19.02.2021

Принята 25.02.2021

Опубликована 01.04.2021

GENETICS OF COVID-19

D.A. Vologzhanin^{1,2}, A.S. Golota¹, T.A. Kamilova¹, O. V. Shneider¹, S.G. Sherbak^{1,2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

COVID-19 is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to extremely severe. At the onset of the pandemic, it became clear that old age and chronic illness were the major risk factors. However, they do not fully explain the variety of symptoms and complications of the SARS-CoV-2 coronavirus infection. The research on genetic risk factors for COVID-19 is still at its early stages. A number of mutations and polymorphisms have been identified that affect the structure and stability of proteins — factors of susceptibility to SARS-CoV-2 infection, as well as a predisposition to the development of respiratory failure and the need for intensive care. Most of the identified genetic factors are related to the function of the immune system. On the other hand, the genetic polymorphism of the virus itself affects the COVID-19 spread and severity of its course. The genome of the virus accumulates mutations and evolves towards increasing contagiousness, replicative ability and evasion from the host's immune system. Genetic determinants of the COVID-19 infection are potential therapeutic targets. Studying them will provide information for the development of drugs and vaccines to combat the pandemic.

Keywords: COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; genetic predisposition factors; mutation; polymorphism.

For citation: Golota AS, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Shneider OV, Sherbak SG. Genetics of COVID-19. Journal of Clinical Practice. 2021;12(1):41–52. doi: 10.17816/clinpract64972

Submitted 19.02.2021

Revised 25.02.2021

Published 01.04.2021

ОБОСНОВАНИЕ

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. За время пандемии COVID-19 коронавирусом SARS-CoV-2 были заражены 132 046 206 человек во всем мире (по состоянию на 07.04.2021) с зарегистрированной смертностью 2 867 242 человека [1]. В большинстве случаев пациенты, инфицированные коронавирусом SARS-CoV-2, переносят заболевание в легкой или бессимптомной форме, тогда как у 5% больных COVID-19 развиваются пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и полиорганная недостаточность, которая часто приводит к летальному исходу [2, 3].

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

Тяжелая форма COVID-19 — это спектр гипервоспалительных, часто смертельных состояний. Восприимчивость к опасным для жизни инфекциям и иммуноопосредованным заболеваниям имеет генетический компонент. В частности, восприимчивость к респираторным вирусам, таким как грипп, передается по наследству и связана со специфическими генетическими вариантами [4]. Выявление молекулярно-генетических механизмов этой восприимчивости имеет первостепенное биологическое и медицинское значение [5]. Детерминанты тяжести COVID-19 почти полностью зависят от факторов хозяина, а не от вируса [6].

D. Ellinghaus и другие участники международной исследовательской группы Severe COVID-19 GWAS Group из Германии, Швеции, Норвегии, Италии, Испании, Австралии и Литвы выполнили метаанализ полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study, GWAS) в когортах пациентов с тяжелой формой COVID-19 (определяемой как дыхательная недостаточность), госпитализированных по 7 больницам итальянских и испанских эпицентров локального пика эпидемии, которые получали кислородную терапию или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), и сравнили данные этих пациентов с данными здоровых доноров крови из тех же регионов [7]. В окончательный анализ включены 835 пациентов и 1255 контрольных участников из Италии, а также 775 пациентов и 950 контрольных участников из Испании. Всего проанализированы 8 582 968 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP). Исследование выявило ассоциации тяжести инфекции SARS-CoV-2 с полиморфизмом полигенных локусов 3p21.31 и 9q34.2.

Обнаружены перекрестно воспроизводимые ассоциации с вариантами rs11385942 (инсерция/делеция GA) в локусе 3p21.31 и rs657152 (SNP CA) в локусе 9q34.2 (оба $p < 5 \times 10^{-8}$). В локусе 3p21.31 ассоциация охватывала гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCR1*, а в локусе 9q34.2 сигнал ассоциации совпал с локусом группы крови ABO — повышенный риск у группы крови A ($p = 1,5 \times 10^{-4}$) и защитный эффект у группы крови O ($p = 1,1 \times 10^{-5}$) по сравнению с другими группами крови. Поправка на пол и возраст подтвердила ассоциации для сайтов rs11385942 (OR 2,11; $p = 9,46 \times 10^{-12}$) и rs657152 (OR 1,39; $p = 5,35 \times 10^{-7}$). Биологический механизм, лежащий в основе эффекта полиморфизма rs657152 в локусе ABO, предположительно имеет отношение к продукции нейтрализующих антител против вирусных белков [7]. Метаанализ показал, что он связан с восприимчивостью к COVID-19, но не с тяжестью заболевания [8].

Среди шести генов-кандидатов в локусе 3p21.31 наиболее убедителен ген *LZTFL1* с вариантом rs11385942, который экспрессируется на высоком уровне в клетках легких человека и кодирует белок, участвующий в транспорте белков к первичным ресничкам, которые представляют собой субклеточные органеллы из микротрубочек, действующие как антенны-механосенсоры для внеклеточных сигналов. Частота G-аллеля риска в сайте rs11385942 выше у пациентов, получавших ИВЛ, чем у тех, кто получал только кислородную добавку, в основном метаанализе и метаанализе с поправкой на пол и возраст. Кроме того, пациенты, гомозиготные по аллелю риска, были моложе гетерозиготных или гомозиготных по A-аллелю (средний возраст 59 и 66 лет соответственно; $p = 0,005$) [7]. В Т-лимфоцитах белок LZTFL1 участвует в иммунологическом синапсе с антигенпрезентирующими клетками. Локус 3p21.31 содержит ген *SLC6A20*, который кодирует белок-транспортер с высокой кишечной экспрессией, регулируемой рецептором ACE2, и гены, кодирующие хемокиновые рецепторы, в том числе *CXCR6*, который регулирует миграцию Т-клеток и локализацию резидентных Т-клеток памяти CD8+ в легких. Гены *CCR9*, *XCR1* и *FYCO1* также участвуют в функции дендритных и Т-клеток [6]. Таким образом, кластер генов 3p21.31 идентифицирован как локус генетической предрасположенности к наиболее тяжелой форме COVID-19.

Исследователи из 86 клиник и лабораторий Америки, Европы, Азии и Австралии секвенировали экзом или геном 659 пациентов с тяжелой COVID-

19-ассоциированной пневмонией и 534 пациентов с бессимптомной или легкой формой инфекции и обнаружили значимое увеличение числа мутаций с потерей функции в 13 кандидатных локусах у пациентов с угрожающей жизни пневмонией по сравнению с пациентами с бессимптомным или легким течением инфекции. У 3,5% пациентов в возрасте от 17 до 77 лет идентифицированы 24 патогенных варианта, которые предопределяют аутосомно-рецессивные дефекты генов *IRF7* (interferon regulatory factor 7) и *IFNAR1* (interferon alpha/beta receptor alpha chain) и аутосомно-доминантные дефекты генов *TLR3*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1* и *IFNAR2*, участвующих в TLR3- и IRF7-зависимой индукции и амплификации IFN типа I. Гены *IFNAR1* и *IFNAR2* являются частью кластера иммунологически важных генов и кодируют субъединицы 1 и 2 рецептора IFN- α и IFN- β соответственно, вовлеченные в патофизиологию тяжелой COVID-19. Плазматцитоидные дендритные клетки пациентов с дефицитом фактора IRF7 не продуцируют IFN типа I при инфицировании SARS-CoV-2. Фибробласты пациентов фенотипа *TLR3*^{-/-}, *TLR3*^{+/-}, *IRF7*^{-/-} и *IFNAR1*^{-/-} восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 *in vitro*. Эти данные раскрывают роль рецептора TLR3 как сенсора двуцепочечной РНК и IFN типа I как элемента врожденного клеточного иммунитета в контроле инфекции SARS-CoV-2. Введение экзогенного IFN типа I может иметь терапевтический эффект у больных COVID-19 — носителей определенного генотипа [5].

Понимание роли циркулирующих белков при инфекционных заболеваниях является сложной задачей, поскольку сама инфекция часто значительно изменяет экспрессию циркулирующего белка и может показаться, что повышение уровней циркулирующих белков, например цитокинов, связано с ухудшением исхода, тогда как на самом деле оно может быть ответом хозяина на инфекцию и помогает смягчить этот исход. Именно поэтому важно знание генетических детерминант уровней белка, которые отражают степень защиты человека от тяжелой формы COVID-19. Крупномасштабное рандомизированное исследование [9], проведенное в США, Канаде, Японии, Швеции, Германии и Англии с целью поиска циркулирующих белков, влияющих на восприимчивость и тяжесть COVID-19, идентифицировало ген *OAS1*, ассоциированный с уменьшением восприимчивости к COVID-19 (14 134 больных и 1 284 876 контрольных лиц; $p=8\times 10^{-6}$), госпитализации с COVID-19 (6406

больных и 902 088 контрольных лиц; $p=8\times 10^{-8}$) и смертности от COVID-19 (4336 больных и 623 902 контрольных лиц, $p=7\times 10^{-8}$). Измеряя экспрессию циркулирующих белков, авторы продемонстрировали, что этот защитный эффект на исход COVID-19 обеспечивают повышенные уровни изоформы p46 *OAS1* и общего белка *OAS1*, что согласуется с данными Н. Zeberg и соавт. [10].

Белки *OAS* являются частью врожденного иммунного ответа против РНК-вирусов. Они активируют латентную РНКазу L, которая расщепляет двуцепочечную РНК — промежуточное звено репликации коронавируса, что приводит к прямому разрушению вирусной РНК. SARS-CoV-2 и другие бета-коронавирусы продуцируют вирусные белки, которые разрушают ферменты *OAS* и противодействуют РНКазе L, деградирующей вирусную РНК. Эта вирусная активность позволяет SARS-CoV-2 уклоняться от иммунного ответа хозяина. Ингибиторы вирусной фосфодиэстеразы-12, которая разрушает ферменты *OAS*, также усиливают противовирусную активность *OAS*. Протективные изоформы белков *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* увеличивают экспрессию генов *IRF3* и *IRF7*, входящих в интерферон-индуцибельную генную сигнатуру. Полиморфизмы *OAS1* связаны с иммунным ответом хозяина на вирусные инфекции, включая вирусы гриппа, простого герпеса, гепатита С, денге, SARS-CoV и SARS-CoV-2. Учитывая, что *OAS1* является внутриклеточным ферментом деградации вирусной РНК, вероятно, циркулирующие уровни этого фермента отражают его внутриклеточные уровни. Для противовирусного иммунного ответа важны как внутриклеточный, так и циркулирующий *OAS1* [9].

GWAS 2244 больных тяжелой формой COVID-19 с глубокой гипоксемической дыхательной недостаточностью из 208 британских больниц подтвердило значимые ассоциации тяжести заболевания с рядом полиморфизмов, относящихся к ключевым механизмам противовирусной защиты хозяина и медиаторам воспалительного поражения органов при COVID-19: rs10735079 ($p=1,65\times 10^{-8}$), rs2109069 ($p=3,98\times 10^{-12}$), rs2236757 ($p=4,99\times 10^{-8}$), rs74956615 ($p=2,3\times 10^{-8}$). Вариант rs10735079 находится в геномном кластере *OAS* (oligoadenylate synthetase, locus 12q24.13), кодирующем интерферон-индуцибельные активаторы рестрикционных ферментов противовирусной защиты *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*. Транскриптомный анализ легочной ткани обнаружил значимую связь COVID-19 с экспрессией *OAS3*. Высокий уровень *OAS3* в легких и цельной крови

связан с худшими исходами у тяжелобольных пациентов с COVID-19, что является противоположно направленным эффектом по сравнению с OAS1 [8].

Для изучения протективного по отношению к тяжелой форме COVID-19 гаплотипа в уже упомянутом генном кластере OAS на хромосоме 12 Н. Zeberg и соавт. [11] использовали базы данных Genetics of Mortality in Critical Care и COVID-19 Host Genetics Initiative. Этот гаплотип содержит варианты rs2660, rs1859330, rs1859329, rs2285932, rs1293767 [11]. Кроме того, в гене OAS1 обнаружены защитные аллели rs4767027-T и rs10774671-G. Альтернативный сплайсинг OAS1, регулируемый аллелем rs10774671-G, увеличивает экспрессию изоформы p46, обладающей более высокой анти-вирусной активностью, чем изоформа p42. Генетические варианты хозяина, связанные с крайне тяжелой формой заболевания, помогают определять терапевтические мишени. В настоящее время уже известны молекулы, которые могут увеличивать активность OAS1. Интерферон β -1b (IFN- β 1b), который активирует каскад цитокинов, приводящий к росту экспрессии гена OAS1, повышает уровень OAS1 в крови. Терапия ингаляцией IFN- β 1b может иметь разные эффекты в популяциях разного происхождения из-за наличия разных генетических вариантов, в частности, она эффективнее в популяциях с более высокой экспрессией изоформы p46 [9].

Вариант rs2109069 в гене *DPP9* (dipeptidyl peptidase 9, локус 19p13.3) ассоциирован с идиопатическим легочным фиброзом. Серинпротеаза DPP9 играет важную роль в антигенной презентации и активации воспаления. Ген *IFNAR2* (локус 21q22.1), в котором находится вариант rs2236757, кодирует рецептор интерферона, участвующий в передаче сигналов интерферонов 1-го типа. Вариант rs74956615 локализован вблизи гена *TYK2* (tyrosine kinase 2) на хромосоме 19, экспрессия которого ассоциирована с крайне тяжелой формой COVID-19. *TYK2* — один из генов-мишеней ингибиторов сигнального пути JAK/STAT, таких как барицитиниб [8].

Некоторые из генетических ассоциаций с тяжелой формой COVID-19 относятся к иммуноопосредованной фазе заболевания, связанной с дыхательной недостаточностью, требующей инвазивной механической вентиляции. Крайне тяжелое течение COVID-19 связано как минимум с двумя биологическими механизмами: врожденной противовирусной защитой, которая особенно важна на ранней стадии заболевания (гены *IFNAR2* и OAS), и воспа-

лительным поражением легких — ключевым механизмом поздней фазы COVID-19 (гены *DPP9*, *TYK2* и *CCR2*). Интерфероны являются медиаторами передачи противовирусных сигналов и стимулируют высвобождение компонентов раннего ответа на вирусную инфекцию. Согласно с защитной ролью интерферонов типа I, повышенная экспрессия субъединицы рецептора интерферона *IFNAR2* снижает вероятность тяжелого течения COVID-19. Мутации с потерей функциональности в гене *IFNAR2* ассоциированы с тяжелой COVID-19 [5] и другими вирусными инфекциями. Введение интерферона может снизить вероятность критического состояния при COVID-19, но в какой момент болезни лечение будет эффективным, не определено. Лечение экзогенным интерфероном не привело к снижению смертности госпитализированных пациентов в крупномасштабных клинических испытаниях [12], возможно, этот генетический эффект действует на ранней стадии заболевания, когда вирусная нагрузка высока [8].

Внелегочные эффекты COVID-19 могут быть опосредованы IFN-контролируемым увеличением экспрессии ACE2 как на эндотелиальных, так и на паренхимных клетках, что приводит к эндотелииту [13] и поражению печени у 60% тяжелых пациентов [14]. Дефицит иммунитета, опосредуемого IFN типа I, связан с опасной для жизни пневмонией COVID-19 [5], индукция интерферонами типа I их генных сигнатур обнаруживается у некоторых пациентов в критическом состоянии. Метатранскриптомное секвенирование для профилирования иммунных сигнатур в жидкости бронхоальвеолярного лаважа 8 случаев COVID-19 показало, что экспрессия 83 провоспалительных генов, особенно кодирующих цитокины (*IL1RN* и *IL6*) и хемокины (*CXCL17*, *CXCL8* и *CCL2*), а также рецептор CXCR2 для хемокинов CXCL8, CXCL1 и CXCL2, заметно повышена в случаях COVID-19 по сравнению с пациентами с внебольничной пневмонией и здоровыми людьми из контрольной группы, что указывает на гиперцитокинемию у больных COVID-19, вызываемую экспрессией многочисленных IFN-стимулированных генов (interferon-stimulated genes, ISG). Среди ISG преобладают гены с иммунопатогенным потенциалом, участвующие в воспалении. Данные транскриптома также использовались для оценки популяций иммунных клеток, выявляя увеличение активированных дендритных клеток и нейтрофилов. Активация генов *IL1RN* и *SOCS3*, которые кодируют антагонисты цитокинового сигналинга, поз-

воляет предположить, что инфекция SARS-CoV-2 задействует петлю отрицательной обратной связи. Экспрессия генов, участвующих в морфогенезе и миграции иммунных клеток (*NCKAP1L*, *DOCK2*, *SPN* и *DOCK10*), оказалась ниже, чем у здоровых людей контрольной группы. Функциональный анализ выявил состояние высокой чувствительности к вредным раздражителям в случаях COVID-19, характеризующее мощными защитными реакциями и гиперактивным биогенезом рибосом. Изучение динамики экспрессии цитокинов показало, что уровни экспрессии генов, связанных с цитокинами, со временем снижаются. Пациент, который в конечном итоге скончался, оказался исключением. Эти наблюдения показали, что сильное воспаление при COVID-19 постепенно разрешается, а неразрешенное воспаление может привести к фатальным последствиям [15].

Результаты исследований предполагают, что IFN типа I играют в патофизиологии COVID-19 бивалентную роль, которая требует жесткого регулирования, и приводят к гипотезе о том, что ингибиторы JAK/STAT полезны на ранней стадии заболевания, уменьшая IFN-I-индуцированную экспрессию ACE2. Примечательны важные качественные различия между ответом сфероидов печени, где IFN индуцировали ACE2 и повышенную инфекционность, и органоидами легких, где IFN-сигналинг не влиял на ACE2 и вирусную нагрузку. Эндотелиальные клетки сосудов экспрессируют высокие уровни ACE2 [16] и очень чувствительны к IFN-сигналингу [17]. В совокупности эти данные предполагают, что эффекты барицитиниба могут различаться в разных системах органов и что противовоспалительные эффекты могут быть наиболее полезными в тех тканях, в которых экспрессия гена ACE2 является ответом на IFN, включая печень [18].

Генотипирование 322948 биологических образцов из английского биобанка UKB по гену *ApoE* (apolipoprotein E) установило, что гомозиготы *ApoE* e4e4 ($n=9022$; 3%) с большей вероятностью будут иметь положительный результат теста на COVID-19 (OR 2,31; $p=1,19 \times 10^{-6}$) по сравнению с гомозиготами e3e3 (наиболее распространенный генотип, $n=223\,457$, 69%). Эта ассоциация сохранилась после исключения из анализа образцов пациентов с заболеваниями, ассоциированными с тяжестью COVID-19 (гипертонией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, стенокардией, диабетом, деменцией). Следовательно, можно уверенно утверждать, что аллель e4 гена *ApoE*, вариант,

связанный с повышенным риском болезни Альцгеймера, увеличивает риск тяжелой инфекции COVID-19 независимо от других факторов риска. *ApoE* является одним из генов с высокой экспрессией в альвеолярных клетках типа II легких. Вариант *ApoE* e4 влияет не только на функцию липопротеинов и развитие кардиометаболических заболеваний, но и на про-/противовоспалительные фенотипы макрофагов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, связывающие генотипы *ApoE* с тяжестью COVID-19 [19].

Тот факт, что мужчины более подвержены риску тяжелой формы COVID-19, отчасти объясняется локализацией гена *ACE2* на X-хромосоме [20]. В области, охватывающей весь ген *ACE2* и 50 000 пар оснований вокруг него, обнаружены SNP, которые несут аллели, унаследованные от неандертальцев. Эти SNP не находятся в неравновесном сцеплении и, следовательно, не образуют непрерывный гаплотип. Неандертальские гаплотипы в гене *DPP4* (гомолог *DPP9*) ассоциированы с ~80% повышенного риска госпитализации после заражения SARS-CoV-2. S-белок SARS-CoV-2 связывается с мембраносвязанным рецептором DPP4 (известным как CD26) [21]. DPP4 участвует в нескольких физиологических системах, включая регуляцию метаболизма глюкозы. Ингибиторы DPP4 используются для лечения диабета, и предполагается, что они влияют на исходы COVID-19 [22]. Однако неандертальский вариант гена *DPP4* удваивает риск тяжелого заболевания COVID-19 [23]. Наиболее сильная ассоциация с тяжелой формой COVID-19 у SNP rs117888248 (OR 1,84). Неандертальские гаплотипы в гене *DPP4* и на хромосоме 3 увеличивают риск заболевания тяжелой формой COVID-19 с дыхательной недостаточностью и потребностью в ИВЛ на 100% каждый. Оба гаплотипа риска в генах *ACE2* и *DPP4* имеют более сильные эффекты, чем защитный неандертальский гаплотип на хромосоме 12, который снижает риск тяжелого заболевания на ~23% [11].

Неандертальский вариант гена *DPP4* присутствует у 1% европейцев, у 2,5% жителей Южной Азии, у 4% жителей Восточной Азии и у 0,7% американцев. Три доступных на сегодня генома неандертальцев из Европы и юга Сибири, возраст которых варьирует от 50 до 120 тыс. лет, гомозиготны по вариантам риска. Это означает, что если бы неандерталец был жив сегодня, у него был бы в 4–16 раз более высокий риск тяжелого заболевания при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [23].

Достижения протеомики в сочетании с данными генетики человека способствуют идентификации терапевтических мишеней и разработке лекарств против COVID-19. Выявление причинной связи между циркулирующими белками и восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 или тяжестью течения COVID-19 является перспективным направлением развития фармакотерапии этого заболевания, при котором воздействие SARS-CoV-2 вызывает глубокие изменения в уровнях циркулирующих белков. Некоторые генетические ассоциации ведут к потенциальным терапевтическим подходам усиления интерферонового сигналинга, противодействия активации и инфильтрации лейкоцитов в легкие или специфического воздействия на воспалительные пути [8].

ГЕНЕТИКА КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

Секвенированы геномы 5085 штаммов SARS-CoV-2 (1026 штаммов, относящихся к самым ранним подтвержденным случаям COVID-19, и 4059 штаммов, извлеченных в ходе массовой второй волны пандемии) в крупном мегаполисе (Хьюстон, США), этнически разнообразном регионе с 7 миллионами жителей. Анализ штаммов SARS-CoV-2, вызывавших заболевание в первой волне (05.03–11.05.2020), выявил множество разнообразных вирусных геномов, которые в совокупности представляют собой основные монофилогенетические группы, идентифицированные на сегодня в мире, хотя не все «веточки» эволюционного древа SARS-CoV-2 представлены в этих данных. Филогенетическое распределение штаммов с множественными заменами различных аминокислот в одном и том же сайте показало их независимое происхождение. Почти все штаммы (4054) второй волны имеют замену аминокислоты аспарагин-614 в рецептор-связывающем домене (RBD) S-белка на глицин, связанную с повышенной трансмиссивностью и инфекционностью. Штаммы с вариантом Gly614 в S-белке составляли 71% штаммов SARS-CoV-2 в начале 1-й волны и 99,9% во 2-й волне ($p < 0,0001$). Пациенты, инфицированные штаммами Gly614, имели значительно более высокую вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях при первоначальном диагнозе, чем пациенты, инфицированные штаммами с вариантом Asp614. При этом сохраняется ассоциация тяжести заболевания с сопутствующими заболеваниями и генетикой человека. Наличие варианта Gly614 не коррелировало с исходом заболевания. Некоторые области S-белка —

основной мишени глобальных усилий по созданию вакцины — изобилуют аминокислотными заменами, что, возможно, указывает на действие отбора. В RBD S-белка аминокислотные замены встречаются относительно редко по сравнению с другими участками белка, но некоторые из них снижают распознавание нейтрализующим моноклональным антителом CR3022. Это согласуется с функциональной ролью RBD во взаимодействии с ACE2 и предположением о том, что новые варианты вируса возникают из-за давления со стороны иммунной системы хозяина [24]. Штаммы вируса с вариантом 614Gly демонстрируют значительно повышенную репликацию в эпителиальных клетках легких человека *in vitro* и повышенные титры в смывах из носа и трахеи пациентов. Таким образом, вариант 614Gly увеличивает приспособленность вируса к персистенции в верхних дыхательных путях [25].

Геном SARS-CoV-2 кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp; также называемую Nsp12), участвующую в репликации вируса. Каждая из двух аминокислотных замен (Phe479Leu и Val556Leu) в гене, кодирующем RdRp, придает значительную устойчивость к ремдезивиру — аналогу аденозина [26, 27].

Нетранслируемые фланкирующие области (5'- и 3'-untranslated region, 5'- и 3'-UTR) генома SARS-CoV-2 кодируют исключительно консервативные вторичные структуры РНК с генорегулирующими функциями в вирусной репликации и транскрипции. UTR могут взаимодействовать с рядом белковых факторов человека и вируса и обеспечивать взаимодействия РНК-РНК или РНК-белок за счет циркуляризации генома. Чтобы исследовать геномную стабильность SARS-CoV-2, проанализированы варианты нуклеотидов в изолятах, собранных в ходе продолжающейся пандемии. Выявлены 87 вариантов (SNP) с частотой $>0,5\%$ (встречающихся как минимум в 93 геномах). В расширенном анализе 18 599 геномов SARS-CoV-2 вариант g.241C>T обнаружен с частотой 70,2%. Кроме того, 6 вариантов идентифицированы в 3'-UTR (g.29700A>G, g.29711G>T, g.29734G>C, g.29742G>T, g.29742G>A, g.29870C>A) и 3 в 5'-UTR (g.36C>T, g.187A>G, g.241C>T), которые обнаруживались с частотой 0,62–1,05% [28]. A. Mishra и соавт. [29] идентифицировали две позиции, соответствующие двум найденным в этом анализе заменам — g.241C>T в 5'-UTR и g.29742G>A/T в 3'-UTR. Если SNP возникает случайным образом, вероятность того, что это приводит к миссенс-, синонимичной и нонсенс-мутации составляет 73; 22

и 5% соответственно во всех 26 вирусных генах, кодирующих белки. Анализ наблюдаемых аминокислотных замен в 769 SNP с частотой вариантов 0,05% или выше обнаружил меньше, чем ожидалось, миссенс- и нонсенс-мутаций во всех генах, за исключением *ORF8*. Отклонения наблюдаемых пропорций от ожидаемых значений широко варьировали в зависимости от генов. В *ORF8*, например, частота миссенс-, синонимичной и нонсенс-мутаций составляла 77; 15 и 8% соответственно, что близко к ожидаемым. Напротив, для процессированного пептида nsp9 (non-structural protein 9), предполагаемая функция которого заключается в димеризации и связывании РНК, соответствующие пропорции составляли 18,2; 81,8 и 0% соответственно. Вероятно, отбор и эволюционное давление различаются в отдельных генах SARS-CoV-2. Таким образом, характеристика вариантов SARS-CoV-2 предполагает неслучайное давление отбора, которое указывает на скрытые движущие силы эволюции вирусного генома, связанные с функциональной или регуляторной ролью [28].

Анализ неравновесного сцепления (linkage disequilibrium, LD) SNP в 18 599 геномах идентифицировал в общей сложности 34 группы коэволюционирующих вариантов (coevolving variant, CEV) с частотой $\geq 0,1\%$. Две группы CEV включали в себя UTR и другие особенности генов, которые могут свидетельствовать о функциональных зависимостях или взаимодействиях геномных элементов, несущих варианты. Первая группа CEV (CEVg1), обнаруженная в 69,5% геномов SARS-CoV-2, состояла из четырех вариантов, расположенных в 5'-UTR (g.241C>T), nsp3 (g.3037C>T, синоним), гене РНК-зависимой РНК-полимеразы (g.14408C>T, p.P323L) и гене S-белка (g.23403A>G, p.D614G). Встречаемость CEVg1 резко увеличилась (с 12,2 до 93,4%) за трехмесячный период с февраля по май 2020 г. как в глобальном масштабе, так и для каждого региона по континентам. Мутация D614G, входящая в CEVg1, повышает контагиозность вируса. Другая группа CEV (CEVg5), ассоциированная с 3'-UTR и обнаруженная в 0,9% геномов, включала в себя 6 вариантов в генах лидерного белка nsp1 (g.490T>A, p.D75E), nsp3 (g.3177C>T, p.P153L), экзонуклеазы (g.18736T>C, p.F233L), S-белка (g.24034C>T, синоним), мембранного белка (g.26729T>C, синоним) и собственно 3'-UTR (g.29700A>G). Группа CEVg5 оставалась второстепенной в марте-апреле 2020 г., составляя 1,2 и 0,53% соответственно [28]. Белок nsp3 коронавирусов способен блокировать вро-

жденный иммунный ответ хозяина, а другие неструктурные белки (non-structural protein, nsp) играют роль в уклонении от распознавания иммунной системой [30]. В целом обзор вариантов в 18 599 геномах SARS-CoV-2, собранных в мае 2020 г., указывает на то, что коэволюционирующие и единичные варианты с вероятным функциональным влиянием на репликативную способность или патогенность вируса идентифицированы как в UTR, так и в функциональных элементах по всему геному [28].

В октябре 2020 г. стали доступными более 86 450 геномов SARS-CoV-2, в связи с чем групповой анализ коэволюционирующих вариантов более чем в 4 раза превысил размер первого набора данных из 18 599 геномов. Сравнение частоты групп CEV между наборами данных за май и октябрь 2020 г. дало новое представление об эволюции SARS-CoV-2. Во-первых, оно подтвердило глобальное доминирование CEVg1 с мутацией D614G в S-белке, которое увеличилось с 69,53 до 84,77% в период с мая по октябрь 2020 г. Во-вторых, постепенно исчезли группы CEVg3 и CEVg4. В-третьих, идентифицированы две новые группы возникающих коэволюционирующих мутаций (CEVg6 и CEVg8), которые показали быстрое увеличение частоты в течение короткого периода времени только на одном континенте и не появлялись на других континентах: так, CEVg6 появилась в Океании (ее частота выросла с 0% в апреле до 96% в июле 2020 г.), тогда как CEVg8 появилась в Европе (с частотой 0% в июне и 36% в сентябре 2020 г.). Группы CEVg6 и CEVg8 несут новые мутации в S-белке, S477N и A222V соответственно [28].

МикроРНК (miRNA) человека представляют собой эволюционно консервативные некодирующие РНК, которые могут посттранскрипционно угнетать экспрессию генов за счет гибридизации частично гомологичных последовательностей, в первую очередь с 3'-UTR РНК. Человеческие miRNA могут таргетировать вирусные РНК и положительно или отрицательно модулировать различные стадии вирусной репликации и жизненного цикла вируса [31]. Чтобы получить представление о возможном взаимодействии UTR SARS-CoV с микроРНК хозяина в модулировании патогенеза инфекции, проведен поиск гомологии последовательностей человеческих miRNA с последовательностями UTR SARS-CoV-2. Идентифицированы в общей сложности 8 микроРНК из базы данных miRBase, включая смысловые и антисмысловые последовательности, соответствующие 3'- и 5'-UTR. Три miRNA (hsa-miR-

1307-3p, hsa-miR-1304-3p и hsa-miR-15b-5p) экспрессируются во всех 23 тканях, включая легкие, сердце, печень, почки и тонкий кишечник, которые серьезно пострадали во время инфекции SARS-CoV-2. Последовательности, гомологичные человеческим hsa-miR-1307-3p и hsa-miR-1304-3p, локализованы в S2m — консервативном генетическом элементе вируса с неизвестной функцией. На основе компьютерного моделирования *in silico* взаимодействия между вирусным 3'-UTR и человеческой hsa-miR-1307-3p представлен возможный механизм выживания вируса, согласно которому мутация в 3'-UTR SARS-CoV-2 ослабляет иммунный ответ хозяина. М. Khan и соавт. [32] идентифицировали мишень miR-1307-3p в 3'-UTR, которая опосредует противовирусные реакции и ингибирует репликацию вируса [33]. Ранее hsa-miR-1307-3p связывали с функцией легких [34], а также с прогрессированием некоторых видов рака у больных COVID-19 [35]. Исследование L. Bavagnoli и соавт. продемонстрировало функциональную роль miR-1307 человека в регуляции репликации вируса гриппа A H1N1 [33] и предсказало комплементарность miR-1307 белку NS1 вируса H1N1, который ограничивает интерфероновые и провоспалительные реакции, позволяя вирусу уклоняться от врожденного и адаптивного иммунитета хозяина и эффективно реплицироваться в инфицированных клетках. Мутация C112A, позволяющая вирусу ускользать от miR-1307, ассоциирована с острым респираторным дистресс-синдромом. Примечательно, что в геноме SARS-CoV-2 сайт прерывания гибридизации с miR-1307-3p совпадает с локализацией мутации C112A в геноме H1N1. По-видимому, у SARS-CoV-2 общий с H1N1 механизм защиты от иммунитета хозяина, если SARS-CoV-2 несет аллель, который ослабляет функцию miR-1307. В поддержку этой гипотезы анализ вариаций SARS-CoV-2 выявил две близлежащие мутации в позициях 29742 и 29734, которые соответствуют 7-й и 15-й позициям miR-1307 соответственно. Мутации в этих двух сайтах могут нарушить гибридизацию РНК SARS-CoV-2 с miR-1307, чтобы избежать ингибирования инфекции. По состоянию на октябрь 2020 г. эти мутации обнаруживались с частотой <1,2%. Их связь с тяжестью клинических симптомов в настоящее время неизвестна и требует дальнейшего изучения [28].

Таким образом, комплексный подход к анализу вариаций геномов циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 во время текущей пандемии идентифицировал возможные взаимодействия микроРНК

miR-1307-3p человека с 3'-UTR генома SARS-CoV-2 [28], что подтверждается другими исследователями [36]. N. Balme и соавт. [36] определили hsa-miR-1307-3p как лучшую miRNA из 1872 микроРНК с самым высоким сродством к геному SARS-CoV-2 и связанным с ним клеточными сигнальными путями. Результаты их исследования показали, что эта miRNA играет регуляторную роль в сигнальном пути PI3K/Act, а также участвует в эндоцитозе и предотвращении продукции корецептора вируса SARS-CoV-2, индуцируемой гипергликемией белка GRP78 (glucose regulating protein 78), экспрессия которого повышается в ответ на гипергликемию при диабете. Также hsa-miR-1307-3p участвует в предотвращении проникновения и пролиферации вируса, что создает потенциальные мишени для противовирусных вмешательств [36].

В настоящее время известны несколько вариантов белка Spike вируса SARS-CoV-2, появившиеся в результате мутаций. Неясно, могут ли эти варианты оказывать специфический эффект на сродство с рецептором ACE2, который, в свою очередь, характеризуется множеством аллелей в человеческой популяции. Среди 295 000 секвенированных геномов SARS-CoV-2, изолированных у разных пациентов, идентифицированы несколько мутаций белка Spike, влияющих на взаимодействие с ACE2: S477N, N439K, N501Y, Y453F, E484K, K417N, S477I и G476S. В частности, мутация N501Y является одним из событий, характеризующих штамм SARS-CoV-2 B.1.1.7 с повышенной инфективностью, частота которого в последнее время возросла в Европе [37].

Описан случай хронической инфекции SARS-CoV-2 с пониженной чувствительностью к нейтрализующим антителам у индивида с подавленным иммунитетом, получавшего лечение реконвалесцентной плазмой, которое генерирует изменения последовательности вирусного генома. Анализ охватил 23 временные точки в течение 101 дня. Небольшие изменения наблюдались в общей структуре вирусной популяции после двух курсов ремдесивира в течение первых 57 дней. Однако после лечения плазмой обнаружены большие динамические изменения популяции вируса с появлением доминирующего вирусного штамма, несущего мутации D796H в субъединице S2 и ΔH69/ΔV70 в субъединице S1 белка Spike. Мутация D796H оказалась основным фактором снижения чувствительности вируса к антителам плазмы, но вызвала дефект инфекционности. Вторая мутация — делеция ΔH69/

ΔV70 — увеличила инфекционность вдвое по сравнению с диким типом и компенсировала снижение инфекционности, возникшее в результате первой мутации D796H. Двойной мутант Spike escape, несущий делецию ΔH69/ΔV70 и замену D796H, обладал умеренно сниженной чувствительностью к антителам реконвалесцентной плазмы *in vitro*, сохраняя при этом инфекционность, аналогичную дикому типу. Эти данные свидетельствуют о сильном отборе SARS-CoV-2 во время терапии реконвалесцентной плазмой, связанным с появлением вирусных вариантов с пониженной чувствительностью к нейтрализующим антителам [38].

Штамм SARS-CoV-2 с 382-нуклеотидной делецией (Δ382) в гене *ORF8* появился в Ухане в начале пандемии. Делеция Δ382 усекает открытую рамку считывания и прерывает транскрипцию. Вариант Δ382 вызывает клинически значимое заболевание, включая пневмонию, но с более легким течением, по сравнению с инфекциями, вызванными вирусом дикого типа. Ни у одного (0%) из 29 пациентов, инфицированных этим вариантом, не было гипоксии, требующей дополнительного кислорода (индикатор тяжелой формы COVID-19, основная конечная точка исследования), в отличие от пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 дикого типа (28%). Клинический эффект делеций в области *ORF8* проявляется меньшим системным высвобождением провоспалительных цитокинов, меньшим системным воспалением и более эффективным иммунным ответом на SARS-CoV-2. Более сильная продукция IFN-γ на ранней стадии инфекции, которая наблюдалась у пациентов, инфицированных вариантом Δ382, поддерживает эффекторные функции Т-клеток и быстрый и эффективный гуморальный ответ на SARS-CoV-2 [39].

Высокая трансмиссивность коронавируса SARS-CoV-2 воздушно-капельным и контактным путями привела к пандемии COVID-19, которая продолжает распространяться по всему миру, несмотря на строгие меры контроля. Более того, после ослабления политики социального дистанцирования во многих регионах наблюдается возобновление заболеваемости COVID-19. Один из ключевых вопросов COVID-19 — происходит ли реальное повторное заражение? Хотя нейтрализующие антитела быстро развиваются после инфицирования, титры антител начинают снижаться уже через 1–2 мес после острой инфекции. Пациенты, получившие отрицательный результат теста на РНК SARS-CoV-2 и выписанные из больниц, иногда имеют положи-

тельные результаты повторного тестирования. Эти зарегистрированные случаи вызвали разногласия между специалистами по поводу гипотез о стойком выделении вируса и повторном заражении.

Изучение вирусного генома, в частности секвенирование его последовательности, полезно не только для отслеживания его изменчивости и распространения, но и выяснения вопроса о возможности повторного заражения. Первое сообщение о случае реинфекции опубликовано в августе 2020 г. в Гонконге: 33-летний мужчина, который выздоровел от COVID-19 в апреле и был выписан из больницы после двух отрицательных ПЦР-тестов на присутствие SARS-CoV-2 в мазках, взятых из носоглотки и горла с интервалом 24 ч, через 4 мес дал положительный результат теста на РНК SARS-CoV-2 в слюне. Во время второго (бессимптомного) эпизода COVID-19 пациент оставался в хорошей физической форме, результаты анализа крови были нормальными или почти нормальными. На серийных рентгенограммах грудной клетки отклонений не выявлено. Пациенту не проводилось противовирусное лечение. Вирусные геномы из первого и второго эпизодов принадлежат разным штаммам SARS-CoV-2. Первый вирусный геном имеет стоп-кодон в гене *ORF8*, приводящий к усечению 58 аминокислот, и филогенетически связан со штаммами, собранными в марте/апреле 2020 г., в то время как геном второго вируса — со штаммами, собранными в июле/августе 2020 г. Еще 23 нуклеотидных и 13 аминокислотных различий, расположенных в 9 различных белках, обнаружены между вирусами из первого и второго эпизодов. Эпидемиологический, клинический, серологический и геномный анализы подтвердили, что у пациента была повторная инфекция, а не персистенция вируса после первой инфекции. Эти данные показывают, что SARS-CoV-2 может продолжать циркулировать среди людей, несмотря на коллективный иммунитет, возникший в результате естественной инфекции или вакцинации [40]. Позднее возможность реинфекции подтвердили другие сообщения.

Так, 25-летний мужчина, проживавший в США, был инфицирован SARS-CoV-2 дважды — в апреле и июне 2020 г. Вторая инфекция была симптоматически тяжелее первой. Генетическое несоответствие образцов SARS-CoV-2 в двух эпизодах инфекции было больше, чем можно объяснить краткосрочной эволюцией *in vivo* в организме пациента. Эти данные свидетельствуют о том, что пациент был инфицирован SARS-CoV-2 в двух разных

случаях генетически различными штаммами вируса. Таким образом, предыдущее воздействие SARS-CoV-2 не гарантирует появление иммунитета против его новых штаммов [41].

В сообщении из Бразилии описана целая серия (33 случая) реинфекций, из них 30 заболевших были медработниками. Секвенирование вирусного генома выявило повторное инфицирование филогенетически другим изолятом у каждого из этих пациентов. Реинфекция была связана со сниженным гуморальным ответом во время первого эпизода заболевания и доказывает необходимость постоянной бдительности без предположения о развитии иммунитета у реконвалесцентов [42].

Все авторы сообщений о случаях реинфекции настаивают на том, что выздоровевшие от COVID-19 пациенты должны соблюдать меры эпидемиологического контроля.

Коронавирусы приобретают генетические изменения медленнее, чем другие РНК-вирусы, благодаря корректирующей РНК-зависимой РНК-полимеразе (RdRp). Повторяющиеся делеции в гене S-белка, изменяющие участки аминокислот, могут стимулировать и, по-видимому, ускоряют адаптационную эволюцию SARS-CoV-2. Варианты делеции возникают на различном генетическом и географическом фоне, эффективно передаются и присутствуют в новых штаммах, включая те, которые вызывают текущую глобальную проблему. Участки генома с повторяющимися делециями (recurrent deletion regions, RDR) картируются с определенными эпитопами антител. Делеции в RDR придают устойчивость к нейтрализующим антителам. Например, повторяющиеся делеции, которые изменяют аминокислоты в позициях 144/145 и 243-244 S-белка, нарушают связывание антитела 4A8, которое определяет иммунодоминантный эпитоп в аминотерминальном домене (N-terminal domain, NTD) S-белка. Антигенное обновление вируса позволяет повторно инфицировать ранее иммунизированных индивидов. Во время длительных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом вирус приобретает делеции в NTD S-белка. Этот процесс получил название «эволюционный паттерн», определяемый делециями, которые изменяют определенные эпитопы. Делеции и замены в основных эпитопах NTD и RBD, вероятно, будут продолжать вносить вклад в этот процесс. В отличие от нуклеотидных замен, делеции не могут быть исправлены путем корректуры RdRp-полимеразой, и это ускоряет адаптационную эволюцию SARS-CoV-2. Таким образом, де-

леции представляют собой механизм, посредством которого происходит быстрое генетическое и антигенное обновление S-белка вируса SARS-CoV-2. Поскольку делеции являются продуктом репликации, они будут происходить с определенной скоростью, и, вероятно, эти варианты появятся в здоровых популяциях [43].

Антигены HLA класса I играют решающую роль в развитии специфического иммунного ответа на вирусные инфекции. М. Shkurnikov и соавт. [44] разработали шкалу риска, связанную со способностью молекул HLA класса I представлять пептиды коронавируса SARS-CoV-2. Показатели этой шкалы значительно выше в группе взрослых пациентов, умерших от COVID-19, по сравнению с пожилыми пациентами ($p=0,003$). В частности, наличие аллеля HLA-A*01:01 связано с высоким риском летального исхода, тогда как HLA-A*02:01 и HLA-A*03:01 — с низким. Анализ гомозиготных пациентов показал, что гомозиготность по аллелю HLA-A*01:01 ассоциирована с ранней смертью больных COVID-19. Оценка по шкале риска в независимой когорте испанских пациентов также была связана с тяжестью заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли презентации вирусных пептидов молекулами HLA класса I в развитии специфического иммунного ответа на COVID-19. Этот вывод согласуется с данными итальянских исследователей о том, что встречаемость аллелей HLA-A*01:01 и HLA-A*02:01 ассоциирована с уровнем смертности в разных регионах Италии [45]. Для выявления возможных ассоциаций с клинической информацией необходимо провести анализ всего генотипа HLA класса I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре мы стремились осветить имеющуюся информацию о генетических детерминантах восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19. Разработка новых лекарств для лечения этого заболевания требует знания молекулярных путей его развития и критически важных молекул-мишеней. Блокирование путей проникновения вируса, включая рецепторы и ферменты, и контроль иммунных ответов — перспективные стратегии для уменьшения полиорганной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным кри-

териям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Ahmadian E, Khatibi SM, Soofiyani SR, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2020;e2176. doi: 10.1002/rmv.2176
3. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;383(3):885–886. doi: 10.1056/NEJMc2013020
4. Clohisey S, Baillie JK. Host susceptibility to severe influenza A virus infection. *Crit Care.* 2019;23(1):303. doi: 10.1186/s13054-019-2566-7
5. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570
6. Kaser A. Genetic risk of severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1590–1591. doi: 10.1056/NEJMe2025501
7. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al; Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
8. Païro-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2021;591(7848):92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
9. Zhou S, Butler-Laporte G, Nakanishi T, et al. A Neanderthal OAS1 isoform protects against COVID-19 susceptibility and severity: results from mendelian randomization and case-control studies. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.10.13.20212092
10. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020b;587(7835):610–612. doi: 10.1038/s41586-020-2818-3
11. Zeberg H, Pääbo S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(9):e2026309118. doi: 10.1073/pnas.2026309118
12. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restre AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
14. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020a;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
15. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
16. Hamming I, Timens WM, Bulthuis LC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570
17. Jia H, Thelwell C, Dilger P, et al. Endothelial cell functions impaired by interferon in vitro: Insights into the molecular mechanism of thrombotic microangiopathy associated with interferon therapy. *Thromb Res.* 2018;163:105–116. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.039
18. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
19. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE ε4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(11):2231–2232. doi: 10.1093/gerona/glaa131
20. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. doi: 10.3390/ijms21103474
21. Li Y, Zhang Z, Yang L, et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *Science.* 2020b;23(8):101400. doi: 10.1016/j.isci.2020.101400
22. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4
23. Zeberg H, Pääbo S. The MERS-CoV receptor gene is among COVID-19 risk factors inherited from Neanderthals. *bioRxiv.* 2020c. doi: 10.1101/2020.12.11.422139
24. Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, et al. Molecular architecture of early dissemination and massive second wave of the SARS-CoV-2 virus in a major metropolitan area. *mBio.* 2020;11(6):e02707-20. doi: 10.1128/mBio.02707-20
25. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility. *bioRxiv.* 2020;2020.09.01.278689. doi: 10.1101/2020.09.01.278689
26. Shannon A, Le NT, Selisko B, et al. Remdesivir and SARS-CoV-2: structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 exonuclease active-sites. *Antiviral Res.* 2020;178:104793. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104793
27. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295(20):6785–6797. doi: 10.1074/jbc.RA120.013679
28. Chan AP, Choi Y, Schork NJ. Conserved genomic terminals of SARS-CoV-2 as coevolving functional elements and potential therapeutic targets. *mSphere.* 2020;5(6):e00754-20. doi: 10.1128/mSphere.00754-20
29. Mishra A, Pandey AK, Gupta P, et al. Mutation landscape of SARS-CoV-2 reveals three mutually exclusive clusters of leading and trailing single nucleotide substitutions. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.07.082768
30. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front Immunol.* 2020;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014

31. Girardi E, López P, Pfeffer S. On the importance of host microRNAs during viral infection. *Front Genet.* 2018;9:439. doi: 10.3389/fgene.2018.00439
32. Khan MA, Sany MR, Islam MS, Islam A. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet.* 2020;11:765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765
33. Bavagnoli L, Campanini G, Forte M, et al. Identification of a novel antiviral micro-RNA targeting the NS1 protein of the H1N1 pandemic human influenza virus and a corresponding viral escape mutation. *Antiviral Res.* 2019;171:104593. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104593
34. Herrera-Rivero M, Zhang R, Heilmann-Heimbach S, et al. Circulating microRNAs are associated with pulmonary hypertension and development of chronic lung disease in congenital diaphragmatic hernia. *Sci Rep.* 2018;8(1):10735. doi: 10.1038/s41598-018-29153-8
35. Qiu X, Dou Y. miR-1307 promotes the proliferation of prostate cancer by targeting FOXO3A. *Biomed Pharmacother.* 2017;88:430–435. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.120
36. Balmeh N, Mahmoudi S, Mohammadi N, Karabedianhajjabad A. Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors. *Inform Med Unlocked.* 2020;20:100407. doi: 10.1016/j.imu.2020.100407
37. Ortuso F, Mercatelli D, Guzzi PH, Giorgi F. Structural genetics of circulating variants affecting the SARS-CoV-2 spike/human ACE2 complex. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;1–11. doi: 10.1080/07391102.2021.1886175
38. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature.* 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
39. Young BE, Fong SW, Chan YH, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;396(10251):603–611. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31757-8
40. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1275. doi: 10.1093/cid/ciaa1275
41. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):52–58. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30764-7
42. Dos Santos LA, de Góis Filho PG, Fantini Silva AM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect.* 2021;82(3):399–406. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.020
43. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science.* 2021;371(6534):1139–1142. doi: 10.1126/science.abf6950
44. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevicius 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
45. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):352. doi: 10.1186/s12967-020-02515-5

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 197706,
Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Соавторы:

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н.;
e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

AUTHORS INFO

Aleksandr S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Olga V. Shneider, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Sergey G. Scherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>