

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Колюбаева С.Н., Мякошина Л.А., Нестерова В.А., Богданов Д.С., Чирский В.С., Глушаков Р.И.**Роль полиморфизма некоторых генов в развитии заболевания COVID-19**ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6

Введение. Непосредственный интерес при изучении механизмов развития COVID-19 вызывают генетические маркеры и их полиморфные варианты, а также их ассоциации с клиническим течением и исходом заболевания.

Цель исследования – изучение полиморфных вариантов генов *IL-6*, *ACE* и *UGT1A1* и их ассоциации с тяжестью течения и клиническим исходом заболевания COVID-19.

Методика. В работе исследовали полиморфизмы генов *IL-6*, *ACE* и *UGT1A1* в 3 группах больных COVID-19: легким и средне-тяжелым течением заболевания ($n=200$), а также умерших в период заболевания или сразу после ($n=115$). Полиморфизм генов определяли методом ПЦР в реальном времени и электрофорезом по конечной точке. При статистической обработке полученных результатов у пациентов в возрасте до 50 лет статистическая значимость данных значительно повышалась, что скорее всего связано с отсутствием коморбидности.

Результаты. Генотип GG (ген *IL-6*) встречался в группе больных со среднетяжелым течением заболевания почти в 5 раз реже, чем в группе с легким течением заболевания. Частота встречаемости генотипа DD гена *ACE* была значимо выше (55,6% vs 12,8%) у погибших от COVID-19 в сравнении с переболевшими в легкой форме (ОШ=8,5, 95% ДИ 3,08 -6,91; $p=0,0001$). Наличие полиморфизма гена *UGT1A1* rs8175347 выявило увеличение частоты генотипа *1/*28 в группе умерших почти в 2 раза по сравнению с легким течением заболевания, вопреки ожиданиям, так как более высокий исходный уровень билирубина предсказывал повышенную смертность при генотипе *28/*28.

Ключевые слова: полиморфизм генов; гены *IL-6*; *ACE*; *UGT1A1*; COVID-19; пациенты; умершие

Для цитирования: Колюбаева С.Н., Мякошина Л.А., Нестерова В.А., Богданов Д.С., Чирский В.С., Глушаков Р.И. Роль полиморфизма некоторых генов в развитии заболевания COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(4): 29-35.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.29-35

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Колюбаева С.Н.; Глушаков Р.И.; сбор и обработка материала – Богданов Д.С., Нестерова В.А.; подготовка иллюстративного материала – Богданов Д.С.; статистическая обработка материала – Мякошина Л.А.; написание текста – Колюбаева С.Н., Богданов Д.С.; редактирование – Чирский В.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Колюбаева Светлана Николаевна, e-mail: ksnwma@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.07.2023

Принята к печати 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

Kolyubaeva S.N., Myakoshina L.A., Nesterova V.A., Bogdanov D.S., Chirsky V.S., Glushakov R.I.**The role of some genetic polymorphisms in development of COVID-19**Kirov Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva St. 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Introduction. Special interest in studying the mechanisms of COVID-19 is induced by genetic markers and their polymorphic variants as well as their relationship with the clinical course and outcome of the disease.

Aim. To study polymorphic variants of the *IL-6*, *ACE* and *UGT1A1* genes and their association with the severity and outcome of COVID-19.

Methods. Polymorphisms of the *IL-6*, *ACE*, and *UGT1A1* genes were studied in three groups of patients with mild and moderate ($n=200$) COVID-19 and also those who died during or immediately after the disease ($n=115$). Genetic polymorphism was determined by real-time PCR and endpoint electrophoresis. Statistical significance of results was considerably higher for patients younger than 50 years most likely due to the absence of comorbidity.

Results. The GG genotype (*IL-6* gene) was almost 5 times more frequent in the group with mild disease than in the group with moderate disease. The incidence of the *ACE* gene DD genotype was significantly higher (55.6% vs 12.8%) in patients who died from COVID-19 than in patients who had mild disease (OR = 8.5, 95% CI, 3.08-6.91; $p=0.0001$). The presence of a polymorphism in

the *UGT1A1 rs8175347* gene revealed an almost 2-fold increase in the frequency of the *1/*28 genotype in the group of deceased compared to mild disease, contrary to expectations, since a higher baseline bilirubin in the *28/*28 genotype predicted increased mortality.

Keywords: genetic polymorphism; *IL-6*; *ACE*; *UGT1A1*; COVID-19; patients; deceased

For citation: Kolyubaeva S.N., Myakoshina L.A., Nesterova V.A., Bogdanov D.S., Chirsky V.S., Glushakov R.I. The role of some genetic polymorphisms in development of COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 29-35. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.29-35

Author's contribution: concept and design of the study – Kolyubaeva S.N.; Glushakov R.N.; collection and processing of material – Bogdanov D.S., Nesterova V.A.; preparation of illustrative material – Bogdanov D.S.; statistical processing of the material – Myakoshina L.A.; writing the text – Kolyubaeva S.N., Bogdanov D.S.; editing – Chirsky V.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: Svetlana N. Kolyubaeva, Doctor of Biological Sciences, senior researcher at the research center "Kirov Military Medical Academy" Ministry of Defense of the Russian Federation, e-mail: ksnwma@mail.ru

Information about the authors:

Bogdanov D.S., <https://orcid.org/0000-0002-0939-7054>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Received 27.07.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

Введение

Информация о генетических детерминантах предрасположенности или устойчивости к различным инфекционным заболеваниям находится на этапе накопления научных знаний, при этом научный поиск осложняется генетической комбинаторикой и феноменом генетической пенетрантности.

В настоящее время по данным популяционных сравнительных исследований определены некоторые генетические полиморфизмы, носительство которых играет решающую роль в развитии гиперответа иммунной системы на инвазию патогена и обеспечивает ускоренное распространение вируса в организме, что клинически проявляется в отягощенном течении заболевания.

Установлено, что на поверхности каждого вириона SARS-CoV-2 расположены шиповидные белки, которые являются главным приспособлением к слиянию с клетками человека. Благодаря своей чрезвычайной гибкости сразу несколько шипов может связываться с одной клеткой. Местом этого связывания является белковый мембранный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*), имеющий сродство с S-гликопротеинами. Сразу после того, как шипы вируса соединяются с рецептором *ACE2*, другие мембранные белки клетки человека инициируют слияние вирусной и клеточной мембран. Белок мембрано-связанная сериновая протеаза (*TMPRSS2*) помогает более быстрому проникновению вируса в клетку за счет вырезания сайта на S2-субъединице шипа, обнажая ги-

дрофобные молекулы аминокислот. В результате приобретенной таким образом способности растворяться в липидах, вирусы стремительно проникают внутрь клетки [1].

В норме мембранный белок *ACE2* (карбоксипептидаза) переводит ангиотензин 2 в ангиотензин 1-7, который осуществляет вазодилаторную функцию. В результате связывания вирусных частиц с клеткой человека при инфекции SARS-CoV-2 количество рецепторов *ACE2* снижается, что приводит к усилению синтеза этого белка в клетке [2].

Ангиотензин-превращающий фермент (*ACE*), циркулирующий во внеклеточном пространстве, осуществляет превращение неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II. Вторая важная функция *ACE* – деактивация брадикинина – полипептида состоящего из 9 аминокислот, который обладает выраженным сосудорасширяющим действием. Брадикинин увеличивает проницаемость капилляров и вызывает сокращение гладкой мускулатуры.

Таким образом, *ACE* и *ACE2* являются важными компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, от которых зависит поддержание гомеостаза сердечно-сосудистой системы. При этом *ACE2* играет роль контррегулятора активности комплекса *ACE*-Ангиотензин II (*AGTII*) – Ангиотензин 1 (*AGTI*) [3]

Полиморфизмы генов *ACE2* и *TMPRSS2* играют жизненно важную роль в возникновении, развитии

и прогнозе инфекции SARS-CoV-2, и оба они тесно связаны с уязвимостью, интенсивностью и клиническим исходом коронавирусной инфекции (COVID-19). В целом, эти генетические факторы имеют потенциал для будущей разработки персонализированных лекарств и вакцин против COVID-19 [1].

Так как наиболее частыми осложнениями при вирусной инфекции были тромбообразование и другие сердечно-сосудистые заболевания, важную роль в этом могли играть белки тромбофилии, а также интерлейкины, в частности IL6. Участие последнего в качестве прогностического фактора течения SARS-CoV-2 было показано во многих работах. Повышение уровня маркера воспаления интерлейкина-6 в плазме крови пациентов с хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца связано с увеличением риска инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сердечной смерти [4–6].

Кроме того, известно участие этих белков в развитии ряда других заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, выявлена их роль при старении [7].

В последние годы довольно активно исследуется метаболизм лекарственных препаратов, в том числе моноклональных препаратов, при которых происходит глюкуронирование активного метаболита в неактивные соединения для выведения. Эта реакция катализируется ферментом уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1), который превращает небольшие липофильные молекулы в водорастворимые метаболиты для экскреции. Кроме того, UGT1A1 глюкуронизирует билирубин у людей и при полиморфизме *28 в элементе ТАТАА промотора гена *UGT1A1*, подавляется его экспрессия, что тесно связано с гипербилирубинемией. Фармакогенетический анализ полиморфизма ТА-повтора продемонстрировал связь между генотипом (ТА)_{x7}/(ТА)_{x7} (*28/*28) и риском гипербилирубинемии у пациентов с резистентностью к моноклональным антителам [8], применение которых в некоторых случаях не обеспечивало положительных результатов.

Цель работы – изучение полиморфизмов генов, участвующих в цитокиновом шторме, а также полиморфизм гена *UGT1A1*, который, как показано, играет существенную роль в метаболизме лекарственных препаратов [9].

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех па-

циентов. Все исследования выполнялись по международным правилам работы с биоматериалом людей. Работа одобрена этической комиссией.

В работе исследован материал от пациентов перенесших заболевание COVID-19 ($n=200$). Забор крови производили венопункцией в вакутейнеры с ЭДТА и помещали в режим длительного хранения до выполнения молекулярно-генетического исследования. У умерших в период заболевания или сразу после ($n=115$) во время аутопсии проводился забор ткани селезенки размером $0,5 \times 0,5$ см с целью выделения ДНК, при необходимости материал замораживали и хранили при -80 °С. Сопоставлены материалы пациентов 3 условных групп с разной тяжестью перенесенного заболевания: 1-я группа ($n=100$) – пациенты с легким течением заболевания, или бессимптомные при положительном анализе методом ПЦР (средний возраст – $26,1 \pm 1,0$ лет), мужчины; 2-я группа ($n=100$) – со среднетяжелым течением заболевания (выявлены поражения легких, средний возраст $45,0 \pm 1,0$ лет, из них 86% мужчин); 3-я группа ($n=115$) – умершие (средний возраст 58 лет, из них 64% мужчин и 36% – женщин). В каждой группе дополнительно статистически обрабатывали выборку данных пациентов до 50 лет.

ДНК выделяли в соответствии с протоколом, прилагающимся к набору фирмой-производителем (фирма Литех, Россия). Амплификацию проводили на приборе ДТ-Прайм, ООО ДНК-технология (Россия) с применением наборов фирмы Литех (Россия). Детекцию результатов проводили в режиме реального времени (для ACE Alu ins/del rs4646994) или по конечной точке электрофорезом в агарозном геле (для -174G>C гена *IL6 rs1800795* и *UGT1A1 rs8175347*). Кроме того, были исследованы также гены, ассоциированные с развитием тромбофилии (rs6025, rs1799963, 1801394, 1805087, rs1126643) и гены воспаления (rs114327, rs20697762, rs2243250, rs1800872), к которым относятся некоторые интерлейкины и ген некроза опухоли. Для этих целей также использовали наборы фирмы Литех (Россия).

Статистическую обработку результатов генетического сравнения выполняли с помощью статистического пакета SPSS 17.0 и Statistica 6.0, сравнение количественных переменных осуществляли с применением непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, попарное сравнение групп – с помощью критерия Манна-Уитни. В случае категориальных переменных оценивали значение критерия Пирсона, учитывая степени свободы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга, для сравнения частот геноти-

пов в группах исследования использовали программу SNPstat. В случае выявления различий по частотам генотипов изучаемых генов, для оценки ассоциаций, вычисляли отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ не пересекали 1. Значение ОШ в интервале 0–1 соответствует снижению риска, ОШ более 1 – увеличению риска, ОШ равное 1 – отсутствию эффекта.

Результаты и обсуждение

При исследовании полиморфизма генов, ассоциированных с развитием тромбофилии и генов, ассоциированных с развитием воспаления (IL1, IL10, TNF α) не было выявлено статистически значимых различий между группами, поэтому мы не приводим этих результатов.

Значимые результаты в этой группе генов были показаны только для интерлейкина 6 (-174G>C).

На **рис. 1, А** представлены результаты анализа генотипов интерлейкина 6 (IL-6) пациентов, перенесших заболевание в легкой форме (средний возраст 26,1 \pm 1,0) и умерших (средний возраст 45,1 \pm 1,1) сразу или в течение месяца после перенесенного заболевания. Сравнение результатов, представленных на **рис. 1, А** показало, что пациенты с генотипом G/G умирали значительно реже ($p=0,02$, ОШ = 4,95), чем с генотипом C/G-C/C, что согласуется с данными литературы по ИФА [6]. Из этого следует, что наличие генотипа GG, для которого характерен низкий уровень интерлейкина-6

в крови, защищает организм больного от цитокинового шторма и соответственно от тяжелых последствий при COVID-19.

Увеличенное количество IL-6 в плазме крови, которое имеет место при генотипе CC, коррелирует с плохим прогнозом инфицированных COVID-19 [6], что позволило увеличить выживаемость пациентов при использовании блокаторов к рецепторам IL-6. Тоцилизумаб и сарилумаб (гуманизированные моноклональные антитела) являются примерами блокаторов к рецепторам IL-6. Связываясь с IL6R, они не дают возможности связываться IL-6 с IL-6R.

Среди лиц с артериальной гипертензией более часто встречаются генотипы IL-6 GC и GG, независимо от национальной принадлежности за некоторым исключением [10], что может ухудшать прогноз течения заболевания в более поздние сроки и скорее всего является одной из причин гибели более возрастных пациентов.

На **рис. 1, В** представлены результаты исследования полиморфизма гена *IL6* у лиц с легким течением заболевания и у умерших всех возрастных групп (в отличие от **рис. 1, А**, где избирательно представлены только лица до 50 лет). В том случае, если для статистической обработки использовали данные всех пациентов (**рис. 1, В**), различия статистической значимости не были существенными ($p=0,2$, ОШ=1,42).

Возможно, объяснение кроется в причинах смерти отличных от основной – тромбоэмболии легочной артерии.

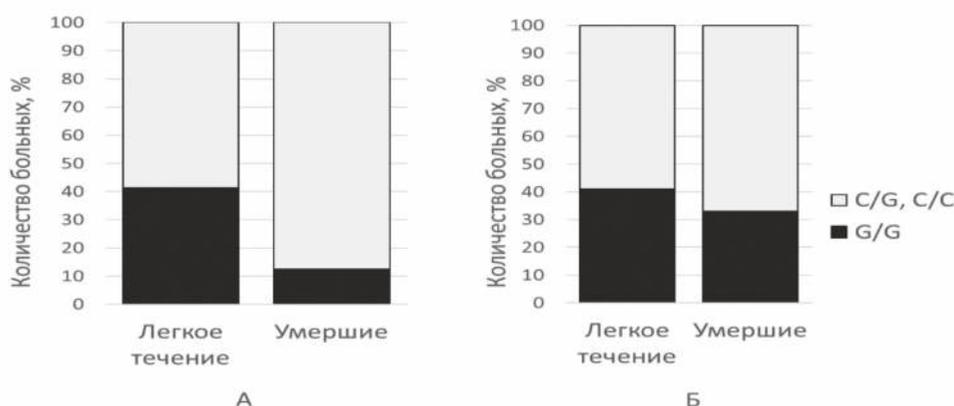


Рис. 1. А Исследование полиморфизма гена IL-6 в подгруппе пациентов в возрасте до 50 лет; Б – Исследование полиморфизма гена IL-6 всех возрастных групп пациентов. *На рисунке 1 представлено сравнение только с данными умерших, так как между группами умерших и среднетяжелых пациентов не выявлено статистических различий.

Fig. 1. A Study of IL-6 gene polymorphism in a subgroup of patients under the age of 50 years; B – Study of IL-6 gene polymorphism in all age groups of patients. *Fig. 1 shows a comparison only with deceased patients, since no statistical differences were found between the groups of deceased and moderate patients.

На **рис. 2, А** представлены результаты исследования полиморфизма гена ACE, который играет важную роль в регуляции кровяного давления.

Из **рис. 2** следует, что генотип Del/Del чаще встречается у больных с тяжелым течением заболевания (средний возраст $45,0 \pm 1,0$ лет), чем с легким ($26,1 \pm 1,0$ лет) ($p=0,005$, ОШ=3,77 при доверительном интервале 1,47-9,68). Это согласуется с данными литературы: наличие аллеля D чаще встречается у лиц с утолщением стенки миокарда и предрасположенностью к инфаркту миокарда [11].

На **рис. 2, Б** представлены те же данные, но полученные при обработке результатов всех больных, перенесших заболевание в легкой, средней и тяжелой форме. Сравнение результатов показывает, что среди пациентов со среднетяжелым течением заболевания генотип Del/Del встречается в несколько раз чаще ($p=0,014$), чем при легком течении, при этом ОШ составляет 2,64, что несколько ниже, чем в группе пациентов до 50 лет.

На **рис. 2, В** представлены результаты сравнения частоты генотипов Ins/Del, Ins/Ins и Del/Del пациентов во всех возрастных категориях, перенесших заболевание в легкой степени тяжести и у умерших. ОШ в этих группах составило 8,5, что свидетельствует о том, что пациенты с генотипом Del/Del в 8,5 раза погибают чаще, чем пациенты с генотипом Ins/Del-Ins/Ins (доста-

точно высокая статистическая значимость, $p=0,0001$). При этом гибель пациентов может быть связана и как с реакцией на проникновение вируса через связывание с рецептором ACE2 и последующим воздействием на ACE, так и с непосредственным влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний аллеля Del в генотипе больного. Обращает на себя внимание схожесть графиков А и В на **рис. 2**. Возможно, генотип Del/Del связан как с более тяжелым течением заболевания, так и с формированием причин смерти пациентов с заболеванием COVID-19.

В **таблице** представлены результаты анализа гена *UGT1A1*, из которого следует, что наличие генотипа *1/*28 почти в 2 раза чаще с достаточно высокой достоверностью встречается у умерших пациентов, чем у пациентов с легким течением заболевания.

Трудно объяснить, почему в нашем исследовании именно гетерозиготный вариант *UGT1A1* rs8175347 *1/*28 (6/7) встречается чаще у умерших, чем гомозиготный *28/*28 (7/7), который считается верификацией синдрома Жильбера. Возможно, в случае инфекции COVID-19 гетерозиготный вариант 6/7 проявляет кодоминантные свойства и продуцирует еще более низкий уровень фермента, чем гомозиготный 7/7. Подобные результаты были получены в работе, в которой за период наблюдения в 10,4 года умерло 995 человек (30,0%). В многофакторном регрессионном анализе

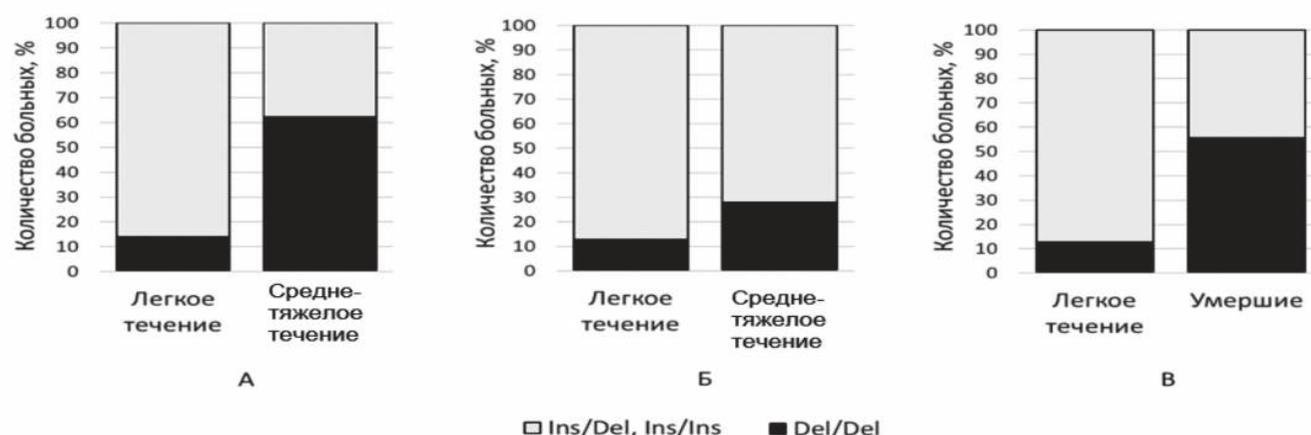


Рис. 2. Исследование полиморфизма гена ACE с легким, среднетяжелым течением заболевания и у умерших. А – Исследование полиморфизма гена ACE при легком и среднетяжелом течении заболевания в подгруппе пациентов в возрасте до 50 лет; Б – Исследование полиморфизма гена ACE, ассоциированного с развитием заболевания при легком, среднетяжелом течении заболевания всех возрастных групп; В – Исследование полиморфизма гена ACE, ассоциированного с развитием заболевания при легком течении и умерших во всех возрастных группах.

Fig. 2. Study of ACE gene polymorphism in patients with mild, moderate disease and in the deceased. А – Study of ACE gene polymorphism in mild and moderate disease in a subgroup of patients under the age of 50 years; Б – Study of ACE gene polymorphism associated with the development of the disease in mild and moderate disease in all age groups; В – Study of the ACE gene polymorphism associated with the development of the disease in mild cases and deaths of all age groups.

**Исследование полиморфизма гена UGT1A1, ассоциированного с развитием синдрома Жильбера (все исследованные больные)
Study of polymorphism of the UGT1A1 gene associated with the development of Gilbert's syndrome (all patients studied)**

Генотипы гена UGT1A1 /Genotypes UGT1A1 gene	Группа больных с легким течением Group of patients with mild course n=100, абс. (%)	Группа умерших/Group of deceased n=115, абс. (%)	ОШ / (ДИ) odds ratios/ (confidence interval)	p / P
*1/*1 (или 6/6)	48 (47,5)	42 (36,5)	1,92 (1,07-3,42)	0,033
*1/*28 (или 6/7)	37 (36,6)	62 (53,9)		
*28/*28 (или 7/7)	16 (15,9)	11 (9,6)		0,1

с поправкой на возраст, пол, курение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию. при исследовании смертности пациентов после коронароангиографии авторы показали, что вариант гена *UGT1A1* *28 связан с более низкими показателями смертности. Защитный эффект *UGT1A1* *28, вероятно, включает механизм, отличный от метаболизма билирубина [8].

Не исключено, что наличие полиморфизма 6/7 играет важную роль у тех пациентов, которые получают лечение моноклональными антителами.

Исходя из приведенных результатов, а также наших предыдущих исследований [12], следует, что течение заболевания и его исход зависит от многих причин, не всегда связанных только с проникновением вируса в клетки человека. Это может зависеть от того, как справится иммунная система с интервенцией вирусов, какие «слабые места» организма человека — сердечно-сосудистая, нервная, выделительная системы и т.д. — будут «избраны» в период заболевания для возникновения осложнений «de novo».

Выводы:

1. Наличие генотипа G/G гена IL6 почти в 5 раз снижает риск возникновения цитокинового шторма за счет значительного снижения цитокина в сыворотке крови, что характерно только для лиц моложе 50 лет. В более зрелом возрасте гибель наступает, видимо, также и по другим причинам (при наличии коморбидных заболеваний или возникновении их «de novo»).

2. Наличие генотипа D/D гена ACE встречается в 3,77 раза чаще в группе больных со среднетяжелым течением заболевания (до 50 лет). При более зрелом возрасте значение ОШ снижается до 2,64.

3. Среди погибших генотип D/D в 8 раз чаще встречается, чем в группе с легким течением заболевания.

4. При анализе полиморфизма гена *UGT1A1* (синдром Жильбера) гетерозигота *1/*28 (или 6/7) встречается почти в 2 раза чаще в группе умерших, чем в группе с легким течением заболевания.

Литература

(п.п. 1; 2; 4-6; 8; 9 References)

- Алибекова Г.Р., Мустафаев Н.Ш., Гусейнова И.М. Роль синергической связи ACE I/D и ACE2 G8790A полиморфизмов в этиологии COVID-19. *Биологические науки*. 2019; 744-83.
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клинист*. 2020; 14: 14-21.
- Барбараш, О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., Мулерова Т.А., Воропаева Е.Н., Максимов В.Н. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории *Терапевтический архив*. 2017; 9: 68-77.
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Постнов А.Ю. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена *ACE* у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем. *Рос. кардиол. Журнал*. 2009; 76 (2): 65-9.
- Колюбаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К., Крюков Е.В., Чирский В.С., Качнов В.А. и др. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести. *Гены и Клетки*. 2021; 163: 86-90.

References

- Scudellari, M. How the coronavirus infects our cells. Scientists are unpicking SARS-CoV-2's life cycle. *Nature*. 2021; 595: 640-4.
- Santos R.A., Sampaio W.O., Alzamora A.K., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2021; 98(1): 505-53.
- Alibekova G.R., Mustafaev N.Sh., Guseynova I.M. The role of the synergistic relationship between ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms in the etiology of COVID-19. *Biologicheskije nauki*. 2019; 744-83. (in Russian)
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846-8.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-2.
- Batra G., Latic T.G., Lindbäck J., Held C., Harvey D., White, Stewart R.A. H. Interleukin 6 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Chronic Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2021; 3079.

7. Topolyanskaya, S.V. The role of interleukin 6 in aging and age-associated diseases. *Klinitsist.* 2020; 14: 14-21. (in Russian)
8. Zulus B., Grünbacher G., Kleber M. E., März W., Renner W. The UGT1A1*28 gene variant predicts long-term mortality in patients undergoing coronary angiography. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2018; 56(4): 560-64.
9. Nath A., Wang J., Huang R.S. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Targeted Therapeutics in Chronic Myeloid Leukemia. *Molecular diagnosis & therapy.* 2017; 21(6): 621-31.
10. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V., Mulerova T.A., Voropaeva E.N., Maksimov V.N., et al. Genetic determinants of arterial hypertension in two national cohorts of Gornaya Shoria. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 9: 68-77. (in Russian)
11. Smirnova M.D., Fofanova T.V., Khasanova Z.B., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Postnov A.Yu. Association of the clinical picture and severity of left ventricular hypertrophy with I/D polymorphism of the ACE gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart. *Ross. kardiolog. Zhurnal.* 2009; 76(2): 65-9. (in Russian)
12. Kolyubaeva S.N., Kondratenko A.A., Alkhazhe K., Kryukov E.V., Chirskiy V.S., Kachnov V.A., et al. The study of the polymorphism of the HLA-DRB1 and IL28 genes in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) of varying severity. *Geny i Kletki.* 2021; 163: 86-90. (in Russian)

Сведения об авторах:

Колобаева Светлана Николаевна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр., НИЦ «ВМА им. С.М. Кирова»,
e-mail: ksnwma@mail.ru;

Мякошина Лилия Анатольевна, ст. лаборант, НИЦ «ВМА им. С.М. Кирова»;

Нестерова Валентина Андреевна, ст. лаборант, НИЦ «ВМА им. С.М. Кирова»;

Богданов Дмитрий Сергеевич, адъюнкт, каф. военно-морской терапии «ВМА им. С.М. Кирова»,
e-mail: dimbog91@mail.ru;

Чирский Вадим Семенович, доктор мед. наук, проф., начальник каф. патологической анатомии
«ВМА им. С.М. Кирова»;

Глушаков Руслан Иванович, доктор мед. наук, начальник научно-исследовательского отдела
(медико-биологических исследований) «ВМА им. С.М. Кирова».