EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.56871/UTJ.2023.22.16.001
УДК 614.8.027.1+578.834.1+616-036.21+575.113.1

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19-ИНФЕКЦИИ. ОБЗОР

© Сауле Абусофияновна Алиева, Игорь Геннадиевич Никитин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 115516, г. Москва, Бакинская ул., 26; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Контактная информация: Сауле Абусофияновна Алиева — аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5098-9206

Для цитирования: Алиева С.А., Никитин И.Г. Генетические аспекты тяжести течения COVID-19-инфекции. Обзор // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 6–15. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.22.16.001

Поступила: 01.04.2023 ***Одобрена: 24.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023***

РЕЗЮМЕ. Течение COVID-19-инфекции варьирует в широких пределах, включая в большинстве случаев бессимптомное неосложненное течение до развития умеренных и тяжелых симптомов заболевания, вплоть до летальных исходов. Риск тяжелого течения COVID-19-инфекции связан со многими факторами, и в том числе обусловлен генетическими особенностями организма. В данном обзоре рассматриваются генетические аспекты риска и восприимчивости к тяжелому течению COVID-19-инфекции по последним данным литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генетика; COVID-19-инфекция; тяжесть течения.

GENETIC ASPECTS OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19 INFECTION. REVIEW

© Saule A. Alieva, Igor G. Nikitin

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Bakinskaya st., 26, Moscow, Russian Federation, 115516; Ostrovityanova st., 1, Moscow, Russian Federation, 117997

Contact information: Saule A. Aliyeva — post-graduate student of the Department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov Faculty of Medicine. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5098-9206

For citation: Alieva SA, Nikitin IG. Genetic aspects of the severity of the course of COVID-19-infection. Review. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023; 5(3): 6-15. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.22.16.001

Received: 01.04.2023 ***Revised: 24.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. The course of COVID-19-infection varies widely, including in most cases asymptomatic uncomplicated course to the development of moderate and severe symptoms of the disease, up to death. The risk of a severe course of COVID-19-infection is associated with many factors, including the genetic characteristics of the organism. This review examines the genetic aspects of risk and susceptibility to severe COVID-19-infection according to the latest literature.

KEY WORDS: genetics; COVID-19-infection; the severity of the flow.

ВВЕДЕНИЕ

С начала 2020 года мировое сообщество столкнулось с пандемией XXI века COVID-19, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и унесшей свыше 6,6 млн жизней [50]. По данным многочисленных исследований, риск восприимчивости и тяжести течения COVID-19 связан со многими факторами (расовая принадлежность, пол, возраст, коморбидность), а также обусловлен генетическим полиморфизмом генов хозяина [1, 13, 23, 33, 34, 37, 39].

SNP (singlenucleotide polymorphism) — полиморфизм единичных нуклеотидов, или точечные мутации, являются частой причиной различий в структуре генов и представляют собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК, которая приводит к появлению того или иного фенотипического признака [51]. Исследования последних лет показывают, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний. Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска развития заболеваний.

Клинические признаки COVID-19-инфекции варьируют в широких пределах, чаще всего проявляясь бессимптомным течением, а в некоторых случаях — развитием заболевания с умеренным и тяжелым течением смертельным исходом [6, 10].

Для тяжелого течения COVID-19-инфекции характерны развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и внелегочные проявления с поражением сердечно-сосудистой, почечной, желудочно-кишечной, гепатобилиарной и центральной нервной систем, которые возникают в 15% случаев COVID-19 [11, 54].

Выявление лиц с высоким риском неблагоприятного течения COVID-19 является одной из насущных проблем медицинского сообщества на современном этапе. Кроме того, это имеет решающее значение для сокращения числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и снижения смертности [20]. В 2020 году была создана генетическая инициатива по COVID-19, цель которой — выявление ассоциаций генов человека с особенностями течения коронавирусной инфекции [59].

В исследовании Yildirim и соавт. установлено, что люди с различной экспрессией нескольких генов и их аллелей, таких как *HLA*, ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2, ACE-2), клеточные протеазы и белки иммунного ответа, могут иметь генетическую предрасположенность к тяжелой форме COVID-19 [56].

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ-2 (ACE-2)

Межиндивидуальные различия уровня АПФ зависят от наличия полиморфизма инсерция (I) / делеция (D) Alu повтора в 16 интроне гена *ACE*, называемого *ACE* I/D полиморфизм. Распространенность варианта DD в европейских популяциях составляет 25–30%. Среднее значение уровня ACE в плазме у носителей DD примерно в 2 раза выше, чем у носителей варианта II [14, 25, 36, 38].

Согласно проведенному систематическому обзору A. Ishak и соавт. [24], выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) *ACE-1* rs4341 и rs4343 были связаны с тяжелой инфекцией у пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией и сахарным диабетом 2-го типа. Установлено также, что варианты rs2074192 (*ACE-2*) и rs1799752 (*ACE-1*) и SNP rs699 (*AGT*) предсказывают клинический исход пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 46]. Согласно исследованиям, мутации в аллеле D *ACE-1* приводят к высоким уровням ACE-1 в сыворотке, увеличивая тяжесть течения COVID-19 и повышая риск развития легочной эмболии у этих пациентов [7, 12, 21, 37].

Полиморфизм *ACE* D/I был связан с повышенной смертностью от COVID-19 [15, 43, 53]. И наоборот, наличие *ACE-2* rs2285666 у населения Индии, так же как варианты rs2074192 и rs1978124 у населения Испании, продемонстрировали защитный эффект за счет снижения риска восприимчивости и смертности [44, 45, 48]. Однако другие исследования показали, что полиморфизмы *ACE* I/D, DD, рецептора *ACE-2* rs2106809 и rs2285666 не связаны с тяжестью течения COVID-19 [2, 5, 26, 33].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ АНТИГЕН ЧЕЛОВЕКА (HLA)

Ученые из Китайской Народной Республики выявили тесную связь между серотипом B22 и COVID-19 среди 190 неродственных пациентов [55]. В итальянском исследовании аллель HLA-DRB1*08 у пациентов с Сардинии был связан с самым высоким риском тяжелого течения COVID-19 [33]. Было выявлено, что наличие HLA-A*11, HLA-C*01, HLA-A*11:01,

HLA-C*04:01 [52], HLA-C rs143334143, DQA1*01:02, HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*04 связано с более высокой смертностью [16, 23, 31, 51]. При наличии аллеля DRB1*09:01 у 178 японских пациентов с COVID-19 было обнаружено увеличение риска тяжелой инфекции по сравнению с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет [40], гипертония или сердечно-сосудистые заболевания [3]. В других исследованиях [16, 30, 31, 33, 41, 50] установлено, что наличие некоторых вариантов HLA, таких как HLA-A*02:05, HLA-B*58:01, HLA-C*07:01 и HLA-DRB1*03:01, является защитным от критических состояний COVID-19.

Наряду с этим в исследовании самой большой популяции пациентов среди включенных исследований, где S. Ben Shachar и соавт. изучили связь различных локусов *HLA* и степени тяжести COVID-19 у 6413 пациентов с положительным результатом на COVID-19 в Израиле, выявлено отсутствие связи между тяжестью COVID-19 и несколькими локусами *HLA* [8].

Согласно недавнему исследованию с использованием полногеномного секвенирования у 7491 пациента с COVID-19 в критическом состоянии, госпитализированных в Великобритании, выявлено, что только HLADRB1*04:01 защищает от тяжелой инфекции COVID-19, достиг полногеномной значимости [28, 30].

ФУРИН

Фурин является кальцийзависимой сериновой эндопротеазой, которая преимущественно обнаруживается в Т-клетках для поддержания периферической иммунной толерантности [49].

В ряде исследований высказано предположение, что у пациентов с диабетом повышен уровень плазматического фурина, что объясняет их уязвимость к тяжелому течению COVID-19 [17, 38].

Различия в распространенности COVID-19-инфекции во всем мире могут быть обусловлены определенными вариантами фурина, которые могут существовать у разных этнических групп. Так, например, в исследовании итальянской популяции выявлено, что лица с миссенс-мутацией c.893G> A, (p.Arg298Gln) фурина имеют самую высокую частоту заражения тяжелой формой COVID-19, приводящей к смерти, по сравнению с населением Европы в целом [29].

ТОЛЛОИДОПОДОБНЫЙ БЕЛОК-1

Толлоидоподобный белок-1 (TLL-1) представляет собой ген, кодирующий белок, расположенный на 4q32.3, ответственный за экспрессию астацинподобной цинкзависимой металлопротеазы [50]. Известно, что протеаза TLL-1 действует на несколько сайтов расщепления S1/S2 [51]. Это наводит на мысль, что данный белок может участвовать в расщеплении S-белка [18]. В исследовании интронного варианта rs17047200 (A > T) TLL-1 было установлено, что гомозиготы TT имеют более высокий риск инфицирования и тяжелого проявления инфекции SARS-CoV-2 [51]. Результаты других исследований показывают, что аллель A варианта rs17047200 толлоидоподобного белка-1 (TLL-1) связана с плохими исходами COVID-19, а именно — более высоким риском сопутствующих заболеваний и необходимостью в искусственной вентиляции легких [4].

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Toll-подобные рецепторы (TLR) распознают патогенные микроорганизмы и очень активны во время инфекции [32, 48, 52, 58]. Стало известно о том, что TLR может играть важную роль в активации цитокинов при COVID-19 [57]. Согласно обзору A. Ishak и соавт. [24], предположено, что миссенс-мутация в TLR3 (rs3775291) приводит к осложненному течению COVID-19. Наряду с этим, *in silico* анализ показал, что полиморфизм rs73873710 был связан с более низкой экспрессией TLR3, тогда как варианты rs3775290 и rs3775291 усиливали экспрессию TLR3, что приводило к повышенному распознаванию генома дцРНК SARS-CoV-2 и более тяжелому иммунному ответу [22]. Еще четыре варианта *TLR3* (p.Ser339fs, p.Pro554Ser, p.Trp769* и p.Met870Val) также связаны с тяжелым течением и осложнениями пневмонии, вызванной COVID-19 [13].

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (IFN) представлены тремя отдельными подгруппами: тип I, тип II и тип III [19] и являются противовирусными цитокинами, которые секретируются в ответ на различные воспалительные стимулы. Согласно систематическому обзору A. Ishak и соавт., предполагается, что интерфероны и их рецепторы в значительной степени вовлечены в за-

болевание COVID-19, особенно полиморфизмы в генах, которые влияют на экспрессию IFNλ (тип III) [24].

Группа интерферона типа III была обнаружена в 2003 году [27] и представляет собой группу противовирусных цитокинов, которая состоит из четырех молекул IFN-λ (лямбда), называемых IFN-λ1, IFN-λ2, IFN-λ3 (также известных как IL29, IL28A и IL28B соответственно), и IFN-λ4 [27]. Они являются противовирусными цитокинами первой линии защиты в эпителиальной ткани.

Последние исследования [24] показывают, что наряду с IFN-λ3, IFN-λ4 являются потенциальными маркерами тяжелого течения COVID-19. Варианты IFNλ3 rs12979860 CC и rs368234815 TT были связаны с более высокой эффективностью элиминации РНК-вирусов [18]. В другом исследовании подтвердились данные результаты с вариантами rs8099917, rs12980275 [42]. В исследовании S.H.A. Agwa и соавт. с одной стороны варианта rs12979860 генотип CC был связан с заметно повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, тогда как генотип TC был связан с более высокой смертностью и более тяжелым течением заболевания [4].

РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

Важную роль в воспалительном каскаде играет член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNF1A (TNFRSF1A), который связывается с TNF-α [25]. В исследовании [42] полиморфизм rs767455 TNFRSF1A связан с тяжелым прогрессированием COVID-19 [49]. Также рецептором, связанным с тяжелым течением COVID-19, является член суперсемейства рецепторов TNF13C (TNFRSF13C), который способствует выживанию B-клеток [44]. Согласно исследованию R. Russo и соавт., в тяжелых случаях COVID-19-инфекции (n=38) встречался редкий вариант p.His159Tyr TNFRSF13C по сравнению с бессимптомными пациентами (n=375). Данная мутация значительно увеличивала активацию NF-kb1 и NF-kb2 и была обусловлена усилением функции [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно многочисленным исследованиям, проведенным среди разных этнических групп пациентов с COVID-19-инфекцией, установлено, что осложненное течение и исход имеет тесную связь с генетическим полиморфизмом генов хозяина. Однако результаты исследований среди пациентов с COVID-19-инфекцией в популяциях во многом неоднозначны и противоречивы. Для углубленного изучения генетических предикторов тяжести течения COVID-19-инфекции у пациентов с сопутствующей патологией печени, в особенности неалкогольной жировой болезни печени, необходимы дополнительные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов О.С., Чернов А.Н., Щербак С.Г., Баранов В.С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. Russ. J. Genet. 2021; 57: 878–92. https://doi.org/10.1134/S1022795421080056.
2. Aung A.K., Aitken T., Teh B.M. et al. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study. J Infect. 2020; 81(6): 961–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.012. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197472; PMCID: PMC7666537.
3. Anzurez A., Naka I., Miki S. et al. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA. 2021; 98(1): 37–42. DOI: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.

4. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H. et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. Genes. 2021; 12: 830. https://doi.org/10.3390/genes12060830.
5. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10087–98. DOI: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501810; PMCID: PMC7346072.
6. Booth A., Reed A.B., Ponzo S. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and metaanalysis. PLoSOne. 2021; 16(3): e0247461. DOI:10.1371/journal.pone.0247461. PMID: 33661992; PMCID: PMC7932512.
7. Verma S., Abbas M., Verma S. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. Infect Genet Evol. 2021; 91: 104801. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104801. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676010; PMCID: PMC7929788.
8. Ben Shachar S., Barda N., Manor S. et al. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and Severity of COVID-19 in the Israeli Population. J Clin Immunol. 2021; 41(6): 1154–61. DOI: 10.1007/s10875-021-01071-x.
9. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. Pharmgenomics Pers Med. 2021; 14: 621–9. DOI: 10.2147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347.
10. Casanova J.L., Su H.C. COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. Cell. 2020; 181(6): 1194–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32405102; PMCID: PMC7218368.
11. Cascella M., Rajnik M., Aleem A. et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32150360.
12. Calabrese C., Annunziata A., Coppola A. et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role. Front Med (Lausanne). 2021; 7: 631148. DOI: 10.3389/fmed.2020.631148. PMID: 33585520; PMCID: PMC7874110.
13. Darbeheshti F., Mahdiannasser M., Uhal B.D. et al. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. Rev Med Virol. 2021; 31(6): e2234. DOI: 10.1002/rmv.2234. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724604; PMCID: PMC8250219.
14. D'Amico S., Tempora P., Lucarini V. et al. ERAP1 and ERAP2 Enzymes: A Protective Shield for RAS against COVID-19? Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1705. DOI: 10.3390/ijms22041705. PMID: 33567739; PMCID: PMC7914632.
15. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. Adv Exp Med Biol. 2021; 1318: 109–18. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_7. PMID: 33973175.
16. Ebrahimi S., Ghasemi-Basir H.R., Majzoobi M.M. et al. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. Hum Immunol. 2021; 82(10): 719–25. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.004. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34294460; PMCID: PMC8275473.
17. Fernandez C., Rysä J., Almgren P. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. J Intern Med. 2018; 284(4): 377–87. DOI: 10.1111/joim.12783. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29888466; PMCID: PMC6175079.
18. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M. et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 627914. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914. PMID: 34249902; PMCID: PMC8262646.
19. Goel R.R., Cotenko C., Caplan M. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 2021; 17: 349–62. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00606-1.
20. Giammaria D., Pajewski A. Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? J Glob Health. 2020; 10(1): 010377. DOI: 10.7189/jogh.10.010377. PMID: 32582439; PMCID: PMC7307801.
21. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol. 2021; 166(8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6. Epub 2021 May 2. PMID: 33934196; PMCID: PMC8088757.
22. Hossein Teimouri H., Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. J Med Microbiol Infect Dis, 2020; 8 (2): 65–70. DOI: 10.29252/JoMMID.8.2.65.
23. Hovhannisyan A., Madelian V., Avagyan S. et al. HLA-C*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity. Front Immunol. 2022; 13: 769900. DOI: 10.3389/fimmu.2022.769900. PMID: 35185875; PMCID: PMC8850920.

24. Ishak A., Mehendale M., AlRawashdeh M.M. et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature.Gene. 2022; 836: 146674. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146674. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714803; PMCID: PMC9195407.
25. Iyer G.R., Samajder S., Zubeda S. et al. Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants. Front Genet. 2020; 11: 861. DOI: 10.3389/fgene.2020.00861. PMID: 33101356; PMCID: PMC7500201.
26. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. Hypertens Res. 2003; 26(7): 547–52. DOI: 10.1291/hypres.26.547. PMID: 12924622.
27. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N. et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. J Med Virol. 2021; 93(10): 5947–52. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884.
28. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. Nat Immunol. 2003; 4(1): 69–77. DOI: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483210.
29. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. Nature. 2022; 607(7917): 97–103. DOI: 10.1038/s41586-022-04576-6. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35255492; PMCID: PMC9259496.
30. Latini A., Agolini E., Novelli A. et al. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells. Genes (Basel). 2020; 11(9): 1010. DOI: 10.3390/genes11091010. PMID: 32867305; PMCID: PMC7565048.
31. Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. HLA. 2021; 98(1): 14–22. DOI: 10.1111/tan.14284. Epub 2021 May 4. PMID: 33896121; PMCID: PMC8251294.
32. Lorente L., Martín M.M., Franco A. et al. Working Group on COVID-19 Canary ICU; Annex. Members of the BIOMEPOC group. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. Med Intensiva (Engl Ed). 2021; 45(2): 96–103. DOI: 10.1016/j.medin.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32988645; PMCID: PMC7905376.
33. Lim K.H., Staudt L.M. Toll-like receptor signaling. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013; 5(1): a011247. DOI: 10.1101/cshperspect.a011247. PMID: 23284045; PMCID: PMC3579400.
34. Littera R., Campagna M., Deidda S. et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. Front Immunol. 2020; 11: 605688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605688. PMID: 33343579; PMCID: PMC7746644.
35. Mahmood Z.S., Fadhil H.Y., Abdul Hussein T.A., Ad'hiah A.H. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and *ACE* (rs4646994) and *ACE2* (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients. Meta Gene. 2022; 31: 101014. DOI: 10.1016/j.mgene.2022.101014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35036327; PMCID: PMC8744396.
36. Mathur R., Rentsch C.T., Morton C.E. et al. OpenSAFELY Collaborative. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet. 2021; 397(10286): 1711–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00634-6. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: Lancet. 2021. PMID: 33939953; PMCID: PMC8087292.
37. Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D., Baral S., Mercer L., Beyrer C., Honermann B., Lankiewicz E., Mena L., Crowley J.S., Sherwood J., Sullivan P.S. Assessing differential impacts of COVID-19 on black communities. Ann Epidemiol. 2020 ;47:37-44. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003. Epub 2020 May 14. PMID: 32419766; PMCID: PMC7224670.
38. Ma F., Yang Y., Li X. et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(1): e54685. DOI: 10.1371/journal.pone.0054685. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23358679; PMCID: PMC3554644.
39. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020; 318(5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
40. Ned R.M., Yesupriya A., Imperatore G. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. Am J Hypertens. 2012; 25(2): 209–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.182. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993364.
41. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M. et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. J Transl Med. 2020; 18(1): 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5. PMID: 32933522; PMCID: PMC7491019.
42. Palacios Y., Ruiz A., Ramón-Luing L.A. et al. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8423. DOI: 10.3390/ijms22168423. PMID: 34445140; PMCID: PMC8395100.

43. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A. et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. Virol J. 2021; 18(1): 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z. PMID: 34775984; PMCID: PMC8590865.
44. Russo R., Andolfo I., Lasorsa V.A. et al. The *TNFRSF13C* H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. Genes (Basel). 2021; 12(6): 881. DOI: 10.3390/genes12060881. PMID: 34201032; PMCID: PMC8226789.
45. Saad H., Jabotian K., Sakr C. et al. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 1 Insertion/Deletion Genetic Polymorphism in the Risk and Severity of COVID-19 Infection. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571. PMID: 35004773; PMCID: PMC8733297.
46. Sabater Molina M., Nicolás Rocamora E., Bendicho A.I. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. PLoS One. 2022; 17(2): e0263140. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140. PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.
47. Srivastava A., Bandopadhyay A., Das D. et al. Genetic Association of *ACE2* rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. Front Genet. 2020; 11: 564741. DOI: 10.3389/fgene.2020.564741. PMID: 33101387; PMCID: PMC7545580.
48. Sieron L., Lesiak M., Schisler I. et al. Functional and structural studies of tolloid-like 1 mutants associated with atrial-septal defect 6. Biosci Rep. 2019; 39(1): BSR20180270. DOI: 10.1042/BSR20180270. PMID: 30538173; PMCID: PMC6328869.
49. Smulski C.R., Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. Front Immunol. 2018; 9: 2285. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02285. PMID: 30349534; PMCID: PMC6186824.
50. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. Microbiol Immunol. 2022; 66(1): 15–23. DOI: 10.1111/1348-0421.12945. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34561887; PMCID: PMC8652499.
51. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. Immun Inflamm Dis. 2020; 8(4): 684–94. DOI: 10.1002/iid3.358. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047883; PMCID: PMC7654404.
52. Weiner J., Suwalski P., Holtgrewe M. et al. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. EClinicalMedicine. 2021; 40: 101099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101099. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34490415; PMCID: PMC8410317.
53. https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
54. https://ru.wikipedia.org/wiki.
55. Yamamoto N., Ariumi Y., Nishida N. et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. Gene. 2020; 758: 144944. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144944. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628976; PMCID: PMC7833925.
56. Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. Cell Biol Int. 2021; 45(6): 1158–74. DOI: 10.1002/cbin.11572. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33590936; PMCID: PMC8014716.
57. Yung Y.L., Cheng C.K., Chan H.Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. HLA. 2021; 97(2): 127–32. DOI: 10.1111/tan.14135. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33179437; PMCID: PMC7898481.
58. Zheng M., Karki R., Williams E.P. et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. Nat Immunol. 2021; 22(7): 829–38. DOI: 10.1038/s41590-021-00937-x. Epub 2021 May 7. PMID: 33963333; PMCID: PMC8882317.
59. 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; 28: 715–8. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6.

REFERENCES

1. Glotov O.S., Chernov A.N., Shcherbak S.G., Baranov V.S. Geneticheskie faktory riska razvitiya koronavirusnoy infektsii COVID-19. [Genetic risk factors for the development of coronavirus infection COVID-19]. Zhurnal genetika. 2021; 57: 878–92. (in Russian).
2. Aung A.K., Aitken T., Teh B.M. et al. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study. J Infect. 2020; 81(6): 961–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.012. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197472; PMCID: PMC7666537.
3. Anzurez A., Naka I., Miki S. et al. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA. 2021; 98(1): 37–42. DOI: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.
4. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H. et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. Genes. 2021; 12: 830. https://doi.org/10.3390/genes12060830.
5. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10087–98. DOI: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501810; PMCID: PMC7346072.

6. Booth A., Reed A.B., Ponzo S. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and metaanalysis. PLoSOne. 2021; 16(3): e0247461. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461. PMID: 33661992; PMCID: PMC7932512.
7. Verma S., Abbas M., Verma S. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. Infect Genet Evol. 2021; 91: 104801. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104801. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676010; PMCID: PMC7929788.
8. Ben Shachar S., Barda N., Manor S. et al. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and Severity of COVID-19 in the Israeli Population. J Clin Immunol. 2021; 41(6): 1154–61. DOI: 10.1007/s10875-021-01071-x.
9. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. Pharmgenomics Pers Med. 2021; 14: 621–9. DOI: 10.2147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347.
10. Casanova J.L., Su H.C. COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. Cell. 2020; 181(6): 1194–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32405102; PMCID: PMC7218368.
11. Cascella M., Rajnik M., Aleem A. et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32150360.
12. Calabrese C., Annunziata A., Coppola A. et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role. Front Med (Lausanne). 2021; 7: 631148. DOI: 10.3389/fmed.2020.631148. PMID: 33585520; PMCID: PMC7874110.
13. Darbeheshti F., Mahdiannasser M., Uhal B.D. et al. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. Rev Med Virol. 2021; 31(6): e2234. DOI: 10.1002/rmv.2234. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724604; PMCID: PMC8250219.
14. D'Amico S., Tempora P., Lucarini V. et al. ERAP1 and ERAP2 Enzymes: A Protective Shield for RAS against COVID-19? Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1705. DOI: 10.3390/ijms22041705. PMID: 33567739; PMCID: PMC7914632.
15. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. Adv Exp Med Biol. 2021; 1318: 109–18. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_7. PMID: 33973175.
16. Ebrahimi S., Ghasemi-Basir H.R., Majzoobi M.M. et al. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. Hum Immunol. 2021; 82(10): 719–25. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.004. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34294460; PMCID: PMC8275473.
17. Fernandez C., Rysä J., Almgren P. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. J Intern Med. 2018; 284(4): 377–87. DOI: 10.1111/joim.12783. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29888466; PMCID: PMC6175079.
18. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M. et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 627914. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914. PMID: 34249902; PMCID: PMC8262646.
19. Goel R.R., Cotenko C., Caplan M. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 2021; 17: 349–62. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00606-1.
20. Giammaria D., Pajewski A. Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? J Glob Health. 2020; 10(1): 010377. DOI: 10.7189/jogh.10.010377. PMID: 32582439; PMCID: PMC7307801.
21. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol. 2021; 166(8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6. Epub 2021 May 2. PMID: 33934196; PMCID: PMC8088757.
22. Hossein Teimouri H., Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. J Med Microbiol Infect Dis, 2020; 8 (2): 65–70. DOI: 10.29252/JoMMID.8.2.65.
23. Hovhannisyan A., Madelian V., Avagyan S. et al. HLA-C*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity. Front Immunol. 2022; 13: 769900. DOI: 10.3389/fimmu.2022.769900. PMID: 35185875; PMCID: PMC8850920.
24. Ishak A., Mehendale M., AlRawashdeh M.M. et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature.Gene. 2022; 836: 146674. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146674. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714803; PMCID: PMC9195407.
25. Iyer G.R., Samajder S., Zubeda S. et al. Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants. Front Genet. 2020; 11: 861. DOI: 10.3389/fgene.2020.00861. PMID: 33101356; PMCID: PMC7500201.

26. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. Hypertens Res. 2003; 26(7): 547–52. DOI: 10.1291/hypres.26.547. PMID: 12924622.
27. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N. et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. J Med Virol. 2021; 93(10): 5947–52. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884.
28. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. Nat Immunol. 2003; 4(1): 69–77. DOI: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483210.
29. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. Nature. 2022; 607(7917): 97–103. DOI: 10.1038/s41586-022-04576-6. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35255492; PMCID: PMC9259496.
30. Latini A., Agolini E., Novelli A. et al. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells. Genes (Basel). 2020; 11(9): 1010. DOI: 10.3390/genes11091010. PMID: 32867305; PMCID: PMC7565048.
31. Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. HLA. 2021; 98(1): 14–22. DOI: 10.1111/tan.14284. Epub 2021 May 4. PMID: 33896121; PMCID: PMC8251294.
32. Lorente L., Martín M.M., Franco A. et al. Working Group on COVID-19 Canary ICU; Annex. Members of the BIOMEPOC group. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. Med Intensiva (Engl Ed). 2021; 45(2): 96–103. DOI: 10.1016/j.medin.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32988645; PMCID: PMC7905376.
33. Lim K.H., Staudt L.M. Toll-like receptor signaling. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013; 5(1): a011247. DOI: 10.1101/cshperspect.a011247. PMID: 23284045; PMCID: PMC3579400.
34. Littera R., Campagna M., Deidda S. et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. Front Immunol. 2020; 11: 605688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605688. PMID: 33343579; PMCID: PMC7746644.
35. Mahmood Z.S., Fadhil H.Y., Abdul Hussein T.A., Ad'hiah A.H. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and *ACE* (rs4646994) and *ACE2* (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients. Meta Gene. 2022; 31: 101014. DOI: 10.1016/j.mgene.2022.101014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35036327; PMCID: PMC8744396.
36. Mathur R., Rentsch C.T., Morton C.E. et al. OpenSAFELY Collaborative. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet. 2021; 397(10286): 1711–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00634-6. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: Lancet. 2021. PMID: 33939953; PMCID: PMC8087292.
37. Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D., Baral S., Mercer L., Beyrer C., Honermann B., Lankiewicz E., Mena L., Crowley J.S., Sherwood J., Sullivan P.S. Assessing differential impacts of COVID-19 on black communities. Ann Epidemiol. 2020 ;47:37-44. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003. Epub 2020 May 14. PMID: 32419766; PMCID: PMC7224670.
38. Ma F., Yang Y., Li X. et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(1): e54685. DOI: 10.1371/journal.pone.0054685. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23358679; PMCID: PMC3554644.
39. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020; 318(5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
40. Ned R.M., Yesupriya A., Imperatore G. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. Am J Hypertens. 2012; 25(2): 209–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.182. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993364.
41. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M. et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. J Transl Med. 2020; 18(1): 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5. PMID: 32933522; PMCID: PMC7491019.
42. Palacios Y., Ruiz A., Ramón-Luing L.A. et al. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8423. DOI: 10.3390/ijms22168423. PMID: 34445140; PMCID: PMC8395100.
43. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A. et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. Virol J. 2021; 18(1): 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z. PMID: 34775984; PMCID: PMC8590865.
44. Russo R., Andolfo I., Lasorsa V.A. et al. The *TNFRSF13C* H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. Genes (Basel). 2021; 12(6): 881. DOI:

10.3390/genes12060881. PMID: 34201032; PMCID: PMC8226789.

45. Saad H., Jabotian K., Sakr C. et al. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 1 Insertion/Deletion Genetic Polymorphism in the Risk and Severity of COVID-19 Infection. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571. PMID: 35004773; PMCID: PMC8733297.
46. Sabater Molina M., Nicolás Rocamora E., Bendicho A.I. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. PLoS One. 2022; 17(2): e0263140. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140. PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.
47. Srivastava A., Bandopadhyay A., Das D. et al. Genetic Association of *ACE2* rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. Front Genet. 2020; 11: 564741. DOI: 10.3389/fgene.2020.564741. PMID: 33101387; PMCID: PMC7545580.
48. Sieron L., Lesiak M., Schisler I. et al. Functional and structural studies of tolloid-like 1 mutants associated with atrial-septal defect 6. Biosci Rep. 2019; 39(1): BSR20180270. DOI: 10.1042/BSR20180270. PMID: 30538173; PMCID: PMC6328869.
49. Smulski C.R., Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. Front Immunol. 2018; 9: 2285. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02285. PMID: 30349534; PMCID: PMC6186824.
50. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. Microbiol Immunol. 2022; 66(1): 15–23. DOI: 10.1111/1348-0421.12945. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34561887; PMCID: PMC8652499.
51. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. Immun Inflamm Dis. 2020; 8(4): 684–94. DOI: 10.1002/iid3.358. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047883; PMCID: PMC7654404.
52. Weiner J., Suwalski P., Holtgrewe M. et al. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. EClinicalMedicine. 2021; 40: 101099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101099. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34490415; PMCID: PMC8410317.
53. https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
54. https://ru.wikipedia.org/wiki.
55. Yamamoto N., Ariumi Y., Nishida N. et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. Gene. 2020; 758: 144944. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144944. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628976; PMCID: PMC7833925.
56. Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. Cell Biol Int. 2021; 45(6): 1158–74. DOI: 10.1002/cbin.11572. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33590936; PMCID: PMC8014716.
57. Yung Y.L., Cheng C.K., Chan H.Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. HLA. 2021; 97(2): 127–32. DOI: 10.1111/tan.14135. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33179437; PMCID: PMC7898481.
58. Zheng M., Karki R., Williams E.P. et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. Nat Immunol. 2021; 22(7): 829–38. DOI: 10.1038/s41590-021-00937-x. Epub 2021 May 7. PMID: 33963333; PMCID: PMC8882317.
59. 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; 28: 715–8. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6.