

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 575.174.015.3:575.175.852:[616.98:578.834.1]-036.1

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-294-304>

Поступила в редакцию 29.04.2023

Received 29.04.2023

**Н. В. Матиевская<sup>1</sup>, Е. В. Кузнецова<sup>1</sup>, П. М. Морозик<sup>2</sup>,  
В. И. Козловский<sup>1</sup>, О. В. Горчакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

### **АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ, И ГЕНА *LZTFL1* С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ SARS-CoV-2**

**Аннотация.** Цель исследования – установить ассоциацию ряда вариантов генов, вовлеченных в ренин-ангиотензиновую систему, с тяжестью течения SARS-CoV-2-инфекции.

В исследование было включено 206 госпитализированных пациентов с COVID-19, разделенных на две группы: 1-я группа – 99 пациентов с тяжелой формой COVID-19; 2-я группа – 107 пациентов со средней и легкой формами заболевания. Анализ полиморфных вариантов генов *ACE* rs4646994, *ACE2* rs2074192, rs2285666 и rs413031713 и *LZTFL1* rs10490770 осуществляли с помощью количественной ПЦР с зондами TaqMan («Праймтех», Беларусь) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Варианты генов *AGT* rs699 и *AGTR1* rs5186 определяли на приборе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколами производителя наборов реагентов («Литех», Россия).

Установлено, что генетическими маркерами тяжелого течения COVID-19 среди белорусских пациентов являются гетерозиготный генотип *LZTFL1* rs10490770 T/C, а также гаплотип A-A по локусам *ACE2* rs2074192 и rs2285666 и аллельная комбинация A-A-C по локусам *ACE2* rs2074192, *ACE2* rs2285666 и *AGT* rs699. Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с легкой/средней тяжестью течения COVID-19: гетерозиготный вариант *AGTR1* rs5186 A/C, аллельная комбинация G-G-T по локусам *ACE2* rs2074192 и rs2285666, *AGT* rs699 (у носителей этих вариантов генов снижен риск тяжелого течения заболевания).

Таким образом, локусы генов, вовлеченных в регуляцию ренин-ангиотензиновой системы (*ACE2* rs2074192 и rs2285666, *AGTR1* rs5186) и гена *LZTFL1* rs10490770, а также их гаплотипы являются информативными маркерами для прогнозирования тяжести течения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, *ACE2* rs2074192, *ACE2* rs2285666, *AGT* rs699, *LZTFL1* rs10490770, *AGTR1* rs5186, ренин-ангиотензиновая система

**Для цитирования:** Ассоциация полиморфизма генов, кодирующих ренин-ангиотензиновую систему, и гена *LZTFL1* с тяжестью течения SARS-CoV-2 / Н. В. Матиевская [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 294–304. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-294-304>

**Natalia V. Matsiyenskaya<sup>1</sup>, Katsiaryna U. Kuzniatsova<sup>1</sup>, Pavel M. Marozik<sup>2</sup>,  
Valery I. Kozlovski<sup>1</sup>, Volha U. Harchakova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Republic of Belarus

### **ASSOCIATION OF THE POLYMORPHISM OF THE GENES CODING THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND THE *LZTFL1* GENE WITH THE SEVERITY AND OUTCOMES OF SARS-CoV-2 INFECTION**

**Abstract.** The aim of the study is to establish the association of variants of a number of genes involved in the renin-angiotensin system with the severity of SARS-CoV-2 infection.

The study included 206 hospitalized patients with COVID-19: Group 1 – 99 patients with severe COVID-19; Group 2 – 107 with moderate and mild forms of the disease.

Polymorphic variants of the *ACE* rs4646994, *ACE2* rs2074192 rs2285666 and rs413031713 and *LZTFL1* rs10490770 genes were analyzed using quantitative PCR with TaqMan probes (Primetech, Belarus) on a CFX96 thermocycler (Bio-Rad, USA). *AGT* rs699 and *AGTR1* rs5186 gene variants were determined using a Rotor-Gene Q thermocycler (QIAGEN, Germany), in accordance to the protocols of the manufacturer (Litekh, Russia).

We revealed that the genetic markers of the severe COVID-19 infection in the Belarusian patients are the heterozygous T/C genotype of the *LZTFL1* rs10490770 variant, as well as the A-A haplotype of the *ACE2* rs2074192 and rs2285666 loci, and the A-A-C allelic combination of the *ACE2* rs2074192, rs2285666 and *AGT* rs699 genes. Genetic markers associated with mild/moderate severity of COVID-19 were also identified: heterozygous A/C genotype of the *AGTR1* rs5186 variant, G-G-T allelic combination at the *ACE2* rs2074192 and rs2285666, *AGT* rs699 loci (among carriers of these gene variants, the risk of severe disease is reduced).

The loci of the genes encoding the renin-angiotensin system – *ACE2* rs2074192 and rs2285666, *AGTR1* rs5186, and the *LZTFL1* rs10490770 genes, as well as allelic combinations between the *ACE2* rs2074192, rs2285666 and *AGT* rs699 loci are informative markers for predicting the severity of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, *ACE2* rs2074192, *ACE2* rs2285666, *AGT* rs699, *LZTFL1* rs10490770, *AGTR1* rs5186, renin-angiotensin system

**For citation:** Matsiyuskaya N. V., Kuzniatsova K. U., Marozik P. M., Kozlovski V. I., Harchakova V. U. Association of the polymorphism of the genes coding the renin-angiotensin system and the *LZTFL1* gene with the severity and outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seryya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 294–304 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-294-304>

**Введение.** Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного до крайне тяжелого. Генетические факторы играют важную роль в восприимчивости к инфекциям, а также определяют тяжесть течения и исходы инфекционных заболеваний. Так, разнообразие клинических проявлений COVID-19 во многом обусловлено именно индивидуальными генетическими особенностями. Среди вероятных генетических маркеров тяжести течения COVID-19 в настоящее время рассматриваются полиморфные локусы различных генов, в том числе кодирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС). РАС играет одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19, формировании таких тяжелых осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сердечно-сосудистая недостаточность и др. Гиперактивация РАС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях COVID-19 приводит не только к более тяжелому течению инфекции, но и к неблагоприятным исходам [1].

У человека и других млекопитающих РАС играет ключевую роль в регуляции артериального давления, водно-солевого баланса, а также участвует в патогенезе воспаления. Ключевые компоненты РАС – ангиотензин-превращающие ферменты (АСЕ и АСЕ2) – по своей структуре гомологичны на 60 %, но при этом их активация приводит к противоположным эффектам. Ренин секретируется в кровотоке в ответ на гипотензию или гипернатриемию. Активная форма ренина расщепляет альфа-глобулин ангиотензиноген (полипептид длиной 118 аминокислот), образуя ангиотензин (АТ) I, который далее расщепляется АСЕ до октапептида – АТ II, оказывающего неблагоприятные сосудосуживающие и профибротические эффекты. АСЕ экспрессируется всеми эпителиальными клетками человеческого организма, основная доля синтезируется легкими. Экспрессия АСЕ2 отмечена преимущественно альвеоцитами I типа, а также кардиомиоцитами, холангиоцитами, колоноцитами толстого кишечника, эпителиальными клетками желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря. Мембранная форма АСЕ2 играет центральную роль в синтезе сердечно-сосудистого защитного гептапептида, который ограничивает неблагоприятные эффекты АТ II и проявляет сосудорасширяющее, антипролиферативное, противовоспалительное и антифибротическое действие. На активность РАС влияют в том числе и различные генетические факторы, а нарушение баланса между компонентами этой системы лежит в основе патогенеза развития артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ген *ACE* локализован в 17-й хромосоме (17q23.3). В ряде исследований показана ассоциация полиморфных вариантов гена *ACE* с патогенезом COVID-19 [1, 2]. Одним из таких маркеров является полиморфный локус rs4340 (Alu I/D), представляющий собой вставку (инсерцию, I) или потерю (делецию, D) повторяющегося участка Alu. Делеция способствует повышению экспрессии гена *ACE* и уровня фермента в сыворотке и тканях. Вследствие этого у носителей генотипа D/D повышен риск развития гипертонической болезни. Кроме того, показана ассоциация данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС). Так, в одном исследовании установлено, что в польской популяции частота аллеля D варианта *ACE* rs4340 выше у пациентов с ИБС [3]. В другом исследовании показано, что полиморфный вариант I/D гена *ACE* (rs4646994) ассоциирован с риском развития гипертензии, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, при этом генотип D/D связан с тяжестью заболевания, но не с восприимчивостью к инфекции [4]. В то же время в чешской популяции более тяжелое течение SARS-CoV-2 выявлено среди носителей генотипа I/I [5].

Ген *ACE2*, отвечающий за синтез ACE2, локализован в X-хромосоме. Полиморфные варианты в этом гене способствуют изменению уровня фермента в сыворотке крови, тем самым влияя на вирусную нагрузку SARS-CoV-2 (к настоящему времени выявлено более 20 таких полиморфных вариантов) [6, 7]. Показано, что уровень ACE2 ниже у лиц – носителей С-аллеля варианта *ACE2* rs190509934, вследствие чего сделано предположение, что повышенная экспрессия ACE2 может частично защищать от инфекции SARS-CoV-2 [8].

Предшественником АТ II является АТ I, образующийся из ангиотензиногена под действием ренина. Ген, кодирующий синтез ангиотензиногена (*AGT*) расположен в 1-й хромосоме (1q42). Некоторые полиморфные варианты гена *AGT* (rs699 и rs4762) ассоциированы с динамикой уровня ангиотензиногена в крови. Установлена связь указанных полиморфных локусов с развитием гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. На сегодняшний день известно более 15 полиморфных вариантов гена *AGT*, большинство из которых способствует изменению аминокислотной последовательности. С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциирован вариант 4072Т>С (rs699) гена *AGT*. Носительство генотипа С/С связано с повышенным уровнем ангиотензиногена и развитием АГ [9, 10]. В то же время пилотные исследования показали, что С-аллель варианта rs699 гена *AGT* сопряжен с риском тяжелого течения COVID-19 [11, 12].

Ген *AGTR1*, кодирующий синтез рецепторов первого типа к АТ II, расположенных в эндотелиальных клетках сосудов, локализован в 3-й хромосоме (3q24). Наряду с другими компонентами РАС ген *AGTR1* участвует в регуляции артериального давления. Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs5186 гена *AGTR1* с повышенной чувствительностью рецепторов I типа к нормальному уровню АТ II, что ассоциировано с повышенным артериальным давлением. При этом частота встречаемости аллеля С выше у пациентов с АГ, чем у здоровых лиц [3]. Большое клиническое значение имеет также вариант rs5186 *AGTR1*: С-аллель связан с повышенным риском АГ [13] и тяжестью течения COVID-19 [14].

Ген *LZTFL1*, расположенный в 3-й хромосоме (локус 3p21.31), экспрессируется в легочной ткани и отвечает за продукцию белка, обеспечивающего транспорт к первичным ресничкам клеток мерцательного эпителия. Выполненные исследования показали, что изменения в гене *LZTFL1* приводят к двукратному увеличению риска дыхательной недостаточности и летального исхода у лиц моложе 60 лет при COVID-19 [15, 16].

Высокая генетическая вариабельность протекания коронавирусной инфекции в различных популяциях и этнических группах определила цель настоящего исследования – установить ассоциацию вариантов генов, вовлеченных в ренин-ангиотензиновую систему, с тяжестью течения SARS-CoV-2-инфекции у белорусских пациентов.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 206 пациентов, которые проходили лечение на базе областной инфекционной клинической больницы г. Гродно в период с июля 2020 г. по август 2021 г. Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденного лабораторными методами COVID-19 в соответствии с действующими нормативными документами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ от 11.11.2021, № 1424), возраст старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Гродненской областной инфекционной клинической больницы.

Для проведения молекулярно-генетических исследований использовали образцы ДНК пациентов, выделенные из плазмы крови, полученной с использованием вакуумных систем с ЭДТА методом фенольной экстракции («ДНК-Технология», РФ). Качественную и количественную оценку содержания ДНК осуществляли на спектрофотометре Spectro Star Nano (BMG LABTECH, Германия). Анализ полиморфных вариантов генов *ACE* rs4646994, *ACE2* rs2074192, rs2285666, rs413031713 и *LZTFL1* rs10490770 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с зондами TaqMan («Праймтех», Беларусь) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Полный объем реакции в пробирках для ПЦР составлял 10 мкл, включая 5 мкл iTaq Universal Probes Supermix (BioRad), 3,75 мкл воды milliQ, 0,25 мкл зондов, 1 мкл геномной ДНК (15 нг). Реакцию проводили с начальной денатурацией при 95 °С в течение 10 мин, затем 40 циклов денатурации при 95 °С в течение 15 с, отжига и синтеза при 60 °С в течение 30 с. Во время каждой

постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли. Варианты генов *AGT* rs699 и *AGTR1* rs5186 определяли на приборе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколами производителя наборов реагентов («Литех», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы R (<http://www.r-project.org/>) для Windows с помощью дополнительных пакетов для анализа генетических данных SNPassoc (версия 1.9-2). Наблюдаемые частоты генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Для оценки ассоциации исследуемых вариантов генов с риском тяжелого течения COVID-19 применяли коэффициент отношения шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом. Для оценки различий между количественными и качественными показателями пациентов исследуемых групп использовали линейную и логистическую регрессии соответственно. Логистическую регрессию применяли также для сравнения частот аллелей, генотипов и гаплотипов в исследуемых группах. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

**Результаты и их обсуждение.** Всего в исследование было включено 206 пациентов с инфекцией COVID-19. Все пациенты были разделены на две группы исходя из тяжести течения инфекции: 1-я группа – 99 пациентов с тяжелой формой COVID-19, 2-я группа – 107 пациентов со средней и легкой формами заболевания. Клинические и лабораторные показатели пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах исследования  
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study subjects

Показатель	1-я группа (n = 99)	2-я группа (n = 107)
Возраст, лет	64,0 (54,0; 71,0)	61,0 (57,0; 68,0)
Мужской пол, n (%)	51 (52)	48 (45)
Женский пол, n (%)	48,0 (48)	59 (55)
Койко-дни	19,0 (15,0; 27,3)**	12,0 (9,0; 14,0)
АГ, n (%)	81 (81,8)	88 (82,2)
Нарушение ритма, n (%)	20 (20,2)	13 (12,1)
Хронические заболевания легких, n (%)	15 (15,2)*	3 (2,8)
Хронические заболевания почек, n (%)	26 (26,3)*	15 (14)
ИБС, n (%)	66 (66,6)	68 (64)
Сахарный диабет, n (%)	36 (35 %)*	14 (13,1)
ИзМТ, n (%)	86 (86,9)	89 (83,2)
O <sub>2</sub> -терапия, n (%)	74 (74,5)*	56 (52)
Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, n (%)	47 (47,5)*	1 (0,93)
ОРДС, n (%)	60 (60,6)*	3 (2,8)
ИВЛ/НИВЛ, n (%)	28 (28,3)*	1 (0,93)
Летальный исход, n (%)	18 (17)	0
Ферритин, нг/мл	804,0 (190,5; 1306,0)**	365,0 (112,0; 530,0)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	690,5 (541,0; 1034,0)**	467,5 (369,0; 633,0)
IL-6 (пг/мл)	38,5 (15,0; 108,5)	19,2 (8,0; 85,9)
C-реактивный белок	76 (36,8; 134,0)**	29,0 (10,0; 59,0)

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ): \* – тест  $\chi^2$ ; \*\* – U-критерий Манна–Уитни. ИзМТ – избыточная масса тела, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, пациенты в группах исследования не различались по возрасту, полу, частоте сопутствующей патологии (ИБС, АГ, нарушения сердечного ритма, ИзМТ). В то же время у пациентов 1-й группы чаще отмечались сахарный диабет, хронические заболевания легких, хронические заболевания почек. Закономерно, что у пациентов



1-й группы наблюдались более высокие показатели основных маркеров тяжести течения COVID-19 – С-реактивного белка, ферритина, лактатдегидрогеназы, а также чаще проводилась инвазивная и/или неинвазивная вентиляция легких. ОРДС значительно чаще развивался у пациентов 1-й группы, в связи с чем они чаще проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Общее количество пациентов с ИзМТ не различалось достоверно в группах сравнения ( $p > 0,05$ ). Однако в 1-й группе пациентов с ожирением 3-й степени было больше, чем во 2-й: 17 (17,2 %) и 7 (6,5 %) соответственно,  $p < 0,05$ .

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты аллелей проанализированных локусов генов *ACE2* rs2074192, rs2285666, rs41303171 и *LZTFL1* rs10490770 с данными базы GnomAD для европейской популяции.

Таблица 2. Частота минорных аллелей (MAF) включенных в исследование вариантов генов и отклонение от ожидаемого равновесия Харди–Вайнберга

Table 2. Minor allele frequency (MAF) of gene variants included in the study and deviation from the expected Hardy–Weinberg equilibrium

Ген, вариант	Локализация GRCh38.p12	Минорный аллель	MAF	MAF в базе GnomAD	Гетерозиготность		PXB, $p$
					наблюдаемая	ожидаемая	
<i>LZTFL1</i> rs10490770	g.45823240 T>C	C	0,01	0,08	0,29	0,28	0,43
<i>ACE2</i> rs2074192	g.15564667 C>T	T	0,4	0,45	0,23	0,35	<0,0001
<i>ACE2</i> rs2285666	g.15610348 C>T	T	0,23	0,22	0,14	0,32	<0,0001
<i>ACE2</i> rs41303171	g.15564175 T>C	C	0,02	0,02	0,02	0,03	0,054

Примечание. MAF – частота минорного аллеля, PXB – равновесие Харди–Вайнберга.

Как видно из табл. 2, результаты генотипирования по генетическим маркерам *LZTFL1* rs10490770 и *ACE2* rs41303171 соответствуют ожидаемому PXB на уровне 5 % в общей группе ( $p > 0,05$  для всех вариантов генов). Для локусов *ACE2* rs2074192 и rs2285666 наблюдаемая гетерозиготность отличается от ожидаемого PXB, что могло быть обусловлено тем, что когорта исследования являлась не популяционной выборкой, а изолированной группой пациентов.

Результаты анализа распределения частот генотипов полиморфного варианта I/D rs4646994 в гене *ACE* у пациентов в группах исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение частот генотипов по варианту *ACE* rs4646994 у пациентов с коронавирусной инфекцией

Table 3. *ACE* rs4646994 genotypes distribution among patients with coronavirus infection

Полиморфный вариант	Генотип	1-я группа ( $n = 99$ )	2-я группа ( $n = 107$ )	OR (95 % CI)	$p$
<i>ACE</i> rs4646994	I/I	25,3	27,8	1	0,84
	I/D	53,9	49,5	1,2 (0,6–2,4)	
	D/D	20,8	22,7	1,0 (0,4–2,3)	

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у белорусских пациентов не выявлено статистически достоверной ассоциации варианта rs4646994 с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Следует отметить, что не выявлено ассоциации как при использовании мультипликативной модели наследования (анализ аллелей), так и при использовании общей модели наследования (анализ генотипов).

Ранее в аналогичных исследованиях среди иракских пациентов также не выявлено статистически достоверной ассоциации указанного маркера с тяжестью инфекции COVID-19 [17]. В то же время выраженная ассоциация установлена исследователями из Саудовской Аравии [18].

Наблюдаемые различия могут быть обусловлены тем, что в исследовании [18] использовали в качестве контроля здоровых лиц, не болевших COVID-19, в то время как в настоящем исследовании сравнительный анализ проводился между пациентами как с тяжелой, так и со средней/легкой формой заболевания.

В исследование также были включены следующие локусы гена *ACE2*: rs2074192, rs2285666 и rs413031713. Включение сразу трех полиморфных маркеров этого гена обусловлено тем, что *ACE2* является рецептором для SARS-CoV-2. Внедрение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени происходит за счет взаимодействия поверхностных S-белков возбудителя и мембраносвязанной формой *ACE2* клеток хозяина, в которых далее происходит репликация вируса. Вирус не только использует *ACE2* в качестве рецептора, но и моделирует его активность, снижая экспрессию *ACE2* в тканях, что приводит к накоплению АТ II. В условиях инфекции SARS-CoV-2 повышенная концентрация АТ II запускает синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывая гипериммунный ответ, характеризующийся повышенной продукцией IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL8 и других провоспалительных цитокинов через взаимодействие с рецепторами AGTR1 и AGTR2. В результате этих процессов происходит повреждение альвеолоцитов и эндотелиоцитов, развиваются интерстициальный отек и инфильтрация легочной ткани, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция [2].

В табл. 4 представлены результаты анализа ассоциации вариантов гена *ACE2* rs2074192, rs2285666 и rs413031713 с тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Таблица 4. Распределение частот генотипов по вариантам *ACE2* rs2074192, rs2285666 и rs413031713 у пациентов с коронавирусной инфекцией

Table 4. Distribution of *ACE2* rs2074192, rs2285666 and rs413031713 genotype frequencies among patients with coronavirus infection

Вариант <i>ACE2</i>	Генотип	1-я группа (n = 99)	2-я группа (n = 107)	OR (95 % CI)	p
rs2074192	G/G	43,6	53,3	1,0	0,36
	G/A	22,8	20,0	1,4 (0,7–2,8)	
	A/A	33,6	26,7	1,6 (0,8–2,9)	
rs2285666	G/G	62,0	72,4	1,0	0,18
	G/A	14,0	13,3	1,2 (0,8–1,9)	
	A/A	24,0	14,3	1,9 (0,95–4,1)	
rs413031713	T/T	96,8	97,1	1,0	0,45
	T/C	2,1	2,9	0,7 (0,1–4,4)	
	C/C	1,1	–	–	

Анализ представленных в табл. 4 данных не позволил выявить статистически значимой ассоциации указанных локусов с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Тем не менее следует отметить, что в группе пациентов с тяжелым течением заболевания частота аллеля А по локусам *ACE2* rs2074192 (45 %) и rs2285666 (31 %) существенно выше, чем у пациентов со средней тяжестью течения заболевания (37 и 21 % соответственно).

С целью выявления потенциальных межгенных взаимодействий проведен комплексный анализ гаплотипов между этими двумя локусами (табл. 5).

Комплексный анализ по двум маркерам гена *ACE2* позволил выделить 4 аллельных комбинации, частота встречаемости которых в исследуемой группе составила более 3 % (табл. 5). Значение *p* глобального распределения гаплотипов составило 0,043, что в целом свидетельствует об ассоциации локусов *ACE2* rs2074192 и rs2285666 с анализируемым признаком.

Для аллельной комбинаций А-А выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости в разных группах в зависимости от тяжести заболевания. Наиболее распространенной аллельной комбинацией была G-G, общая частота которой составила 38,1 % в объединенной когорте. Частота комбинации А-А (общая частота 4,7 %) в группе пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции была значительно выше, чем референсной комбинации G-G (OR = 3,1; 95 % ДИ 1,1–8,6; *p* = 0,031). Таким образом, для двух маркеров *ACE2* rs2074192 и rs2285666 установлена наиболее выраженная ассоциация с тяжестью протекания инфекции (табл. 5). Стати-

стически достоверной ассоциации для аллельных комбинаций G-A и A-G не выявлено ( $p > 0,05$  во всех случаях).

В табл. 6 представлены результаты анализа ассоциации генетических локусов *AGT* rs699 и *AGTR1* rs5186 с тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Таблица 5. Ассоциация гаплотипов *ACE2* rs2074192 и rs2285666 с тяжестью течения коронавирусной инфекции

Table 5. *ACE2* rs2074192 and rs2285666 haplotype association with the severity of coronavirus infection

Гаплотип rs2074192–rs2285666	Частота выявления, %			OR (95 % CI)	<i>p</i>
	Общая	1-я группа ( <i>n</i> = 99)	2-я группа ( <i>n</i> = 107)		
G-G	38,1	32,0	43,7	1,0	–
A-G	36,1	37,1	35,4	1,3 (0,9–1,9)	0,18
G-A	21,1	23,0	19,7	1,4 (0,9–2,1)	0,14
A-A	4,7	7,9	1,2	<b>3,1 (1,1–8,6)</b>	<b>0,031</b>

Таблица 6. Распределение частот генотипов по вариантам *AGT* rs699 и *AGTR1* rs5186 у пациентов с коронавирусной инфекцией

Table 6. Distribution of genotype frequencies of *AGT* rs699 and *AGTR1* rs5186 variants among patients with coronavirus infection

Полиморфный вариант	Генотип	1-я группа	2-я группа	OR (95 % CI)	<i>p</i>
<i>AGT</i> rs699	T/T	22,1	25,3	1,0	0,17
	T/C	47,4	54,9	0,7 (0,4–1,3)	
	C/C	30,5	19,8	1,8 (0,9–3,5)	
<i>AGTR1</i> rs5186	A/A	51,6	38,5	1,0	<b>0,01</b>
	A/C	35,8	56,0	<b>0,5 (0,3–0,9)</b>	
	C/C	12,6	5,5	1,7 (0,6–5,3)	

Анализ данных, представленных в табл. 6, не позволил выявить статистически значимой ассоциации локуса *AGT* rs699 с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Следует отметить тот факт, что частота гомозиготного генотипа C/C существенно выше у лиц с тяжелой формой течения заболевания (30,5 % vs 19,8 %), однако эта разница недостоверна ( $p = 0,17$ ).

В то же время статистически значимая ассоциация выявлена для локуса *AGTR1* rs5186. Так, частота носителей гетерозиготного варианта *AGTR1* rs5186 A/C была существенно выше в группе пациентов с легкой/средней формой течения заболевания (OR = 0,5,  $p = 0,01$ ).

Чтобы избежать влияния сопутствующей патологии на возможную ассоциацию с тяжестью течения заболевания, в дальнейшем результаты исследований были скорректированы по показателям «диабет», «сердечно-сосудистая патология» и «хроническая обструктивная болезнь легких». Результаты представлены в табл. 7.

Анализ распределения частот генотипов по локусу *AGT* rs699 с коррекцией по сопутствующей клинической патологии не позволил выявить статистически значимой ассоциации с риском тяжелого течения коронавирусной инфекции ( $p = 0,14$ ). Для локуса *AGTR1* rs5186 выявлена ассоциация при использовании рецессивной модели наследования: у носителей комбинации генотипов A/C + C/C риск тяжелого течения коронавирусной инфекции статистически значимо повышен (OR = 4,4; 95 % ДИ 1,2–15,4;  $p = 0,015$ ).

В табл. 8 представлены результаты комплексного анализа аллельных комбинаций между тремя локусами – *ACE2* rs2074192, rs2285666 и *AGT* rs699.

Комплексный анализ по трем локусам двух генов позволил выделить 8 аллельных комбинаций (табл. 8). Значение *p* глобального распределения гаплотипов составило 0,015, что в целом свидетельствует об ассоциации локусов *ACE2* rs2074192, rs2285666 и *AGT* rs699 с анализируемым признаком.

Кроме того, результаты позволили установить аллельную комбинацию G-G-T, для носителей которой риск тяжелого течения коронавирусной инфекции существенно снижен (OR = 0,4; 95 % ДИ 0,2–0,8;  $p = 0,018$ ), а также комбинацию A-A-C, для носителей которой риск тяжелой формы заболевания существенно возрастает (OR = 4,2; 95 % ДИ 1,1–9,4;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 7. Распределение частот генотипов по вариантам *AGT* rs699 и *AGTRI* rs5186 у пациентов в зависимости от тяжести протекания коронавирусной инфекции, скорректированного по сопутствующим заболеваниям

Table 7. Distribution of genotype frequencies of *AGT* rs699 and *AGTRI* rs5186 variants among patients depending on the severity of coronavirus infection, adjusted for comorbidities

Полиморфный вариант	Генотип	1-я группа	2-я группа	OR (95 % CI)	<i>p</i>
<i>AGT</i> rs699	T/T	21,2	25,3	1,0	0,14
	T/C	47,9	54,9	0,8 (0,4–1,3)	
	C/C	30,9	19,8	1,8 (0,9–3,6)	
<i>AGTRI</i> rs5186	A/A	51,6	41,7	1,0	0,008
	A/C	35,5	53,5	0,5 (0,3–1,0)	
	C/C	12,9	4,8	3,2 (0,9–11,7)	

Таблица 8. Ассоциация аллельных комбинаций локусов rs2074192, rs2285666 и rs699 с тяжестью течения коронавирусной инфекции

Table 8. Association of allelic combinations of rs2074192, rs2285666 and rs699 loci with the severity of coronavirus infection

Аллельная комбинация	Частота выявления, %			OR (95 % CI)	<i>p</i>
	Общая	1-я группа	2-я группа		
G-G-C	19,9	21,3	18,7	1,0	–
A-G-T	18,5	21,6	17,4	0,9 (0,5–1,7)	0,8
<b>G-G-T</b>	17,1	10,8	24,9	<b>0,4 (0,2–0,8)</b>	<b>0,018</b>
A-G-C	16,5	14,6	15,7	0,7 (0,3–1,4)	0,26
G-A-C	11,6	11,4	9,6	0,9 (0,4–1,8)	0,7
G-A-T	9,5	10,2	8,9	0,9 (0,4–2,0)	0,75
<b>A-A-C</b>	4,5	7,2	3,5	<b>4,2 (1,1–9,4)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
A-A-T	2,4	2,9	1,3	0,9 (0,9–1,9)	0,84

Исследование по одному из вариантов гена *LZTFL1* в популяции Великобритании установило ассоциацию риска смерти от COVID-19 с расой пациента. Так, риск летального исхода у пациентов из Южной Азии был в 4 раза выше, чем у пациентов европеоидной расы [15, 16].

В последующих исследованиях для другого варианта гена *LZTFL1* (rs11385942) установлена значимая ассоциация с развитием дыхательной недостаточности при COVID-19. Так, частота G-аллеля по этому маркеру была значимо выше у пациентов, которым выполнялась ИВЛ. При этом носительство генотипа G/G ассоциировалось с более молодым средним возрастом пациентов, которым выполнялась ИВЛ, по сравнению с носителями генотипа A/A. Установлено, что в Т-лимфоцитах белок LZTFL1 участвует в иммунологическом синапсе с антигенпрезентирующими клетками. Для маркера rs10490770 на разных популяциях показано, что он ассоциирован с тяжелым клиническим течением COVID-19 (с госпитализацией) [19].

В табл. 9 представлены результаты анализа ассоциации варианта гена *LZTFL1* rs10490770 с тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Результаты, представленные в табл. 10, свидетельствуют о том, что полиморфный вариант *LZTFL1* rs10490770 статистически значимо ассоциирован с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Так, показано, что носителей генотипа T/C в 2 раза больше среди пациентов с тяжелой формой течения заболевания. Среди носителей гетерозиготного генотипа T/C риск тяжелого течения заболевания многократно возрастает (коэффициент отношения шансов OR = 2,8; 95 % CI 1,5–5,2; *p* = 0,005).

Следует отметить, что не установлено достоверной ассоциации для носителей гомозиготного генотипа C/C. Это может быть обусловлено его низкой частотой встречаемости в популяции. В связи с тем, что частота минорного генотипа в исследуемой когорте составила менее 10 %, проведен анализ с использованием рецессивной модели наследования (табл. 10).



Таблица 9. Распределение частот генотипов по варианту *LZTFL1* rs10490770 у пациентов с коронавирусной инфекциейTable 9. Distribution of genotype frequencies of the *LZTFL1* rs10490770 variant among patients with coronavirus infection

Полиморфный вариант	Генотип	1-я группа (n = 99)	2-я группа (n = 107)	OR (95 % CI)	p
<i>LZTFL1</i> rs10490770	T/T	59,4	79,0	1,00	<b>0,0046</b>
	T/C	39,6	19,1	<b>2,8 (1,5–5,2)</b>	
	C/C	1,0	1,9	0,7 (0,1–7,8)	

Таблица 10. Распределение частот генотипов по варианту *LZTFL1* rs10490770 у пациентов с коронавирусной инфекцией (рецессивная модель наследования)Table 10. Distribution of genotype frequencies of the *LZTFL1* rs10490770 variant among patients with coronavirus infection (recessive model of inheritance)

Полиморфный вариант	Генотип	1-я группа (n = 99)	2-я группа (n = 107)	OR (95 % CI)	p
<i>LZTFL1</i> rs10490770	T/T	59,4	79,0	1,00	<b>0,0021</b>
	T/C + C/C	40,6	21,0	<b>2,6 (1,4–4,8)</b>	

Таким образом, по результатам анализа ассоциации варианта *LZTFL1* rs10490770 с тяжестью течения коронавирусной инфекции установлена статистически значимая ассоциация с использованием рецессивной модели наследования, что позволило установить повышенный риск тяжелого течения заболевания у носителей гетерозиготного генотипа T/C и гомозиготного C/C (OR = 2,6, p = 0,0021).

Аналогичная ассоциация выявлена в международном исследовании в когорте, состоящей из 13 424 пациентов с COVID-19 [20]. Так, селективный пространственный транскриптомный анализ биоптатов легких пациентов с COVID-19 показал наличие сигналов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом путем вирусного ответа, в регуляции которого участвует *LZTFL1*.

**Заключение.** Локусы генов, кодирующих ренин-ангиотензиновую систему, – *ACE2* rs2074192 и rs2285666, *AGTR1* rs5186, и гена *LZTFL1* rs10490770, а также аллельные комбинации между локусами *ACE2* rs2074192, rs2285666 и *AGT* rs699 являются информативными маркерами для прогнозирования тяжести течения COVID-19. Установлены генетические маркеры, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 в белорусской популяции пациентов: комбинация A-A локусов *ACE2* rs2074192 и rs2285666; носительство гетерозиготного генотипа *LZTFL1* rs10490770 T/C; аллельная комбинация A-A-C между тремя локусами: *ACE2* rs2074192, *ACE2* rs2285666 и *AGT* rs699 соответственно. Установлены генетические маркеры легкого/среднетяжелого течения COVID-19: носительство гетерозиготного варианта *AGTR1* rs5186 A/C; носительство аллельной комбинации G-G-T по локусам *ACE2* rs2074192, *ACE2* rs2285666 и *AGT* rs699 ассоциировалось со снижением риска тяжелого течения COVID-19.

Внедрение методики оценки предрасположенности к тяжелому клиническому проявлению коронавирусной инфекции в практику здравоохранения позволит сформировать группы риска таких пациентов, повысить эффективность их лечения и профилактики инфицирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект № M21КОВИД-036 от 01.02.2021 г.).

**Acknowledgements.** The work was carried out with the support of the BRFFR (project no. M21COVID-036 dated 01.02.2021).

### Список использованных источников

1. Коростовцева, Л. С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л. С. Коростовцева, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериал. гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 124–132.
2. Devaux, C. A. An update on angiotensin-converting enzyme 2 structure/functions, polymorphism, and duplicitous nature in the pathophysiology of coronavirus disease 2019: Implications for vascular and coagulation disease associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection / C. A. Devaux, L. Camoin-Jau // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 1042200. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1042200>
3. Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Рос. кардиол. журн. – 2021. – Т. 26, № S1. – С. 35–40.

4. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome / J. Gómez [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 762. – Art. 145102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>
5. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors / J. A. Hubacek [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2021. – Vol. 519. – P. 206–209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.024>
6. Шишиморов, И. Н. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 / И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая, Ю. В. Пономарева // *Фармация и фармакология*. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 174–184.
7. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом / О. К. Викулова [и др.] // *Сахар. диабет*. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 242–249.
8. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease / J. E. Horowitz [et al.] // *Nat. Genet.* – 2022. – Vol. 54, N 4. – P. 382–392. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01006-7>
9. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population / H. Li [et al.] // *Angiology*. – 2014. – Vol. 65, N 7. – P. 614–619. <https://doi.org/10.1177/0003319713491309>
10. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients / Y. Repchuk [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2021. – Vol. 122, N 10. – P. 715–720. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
11. Association between angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-II receptor 1 (AGTR1) polymorphisms and COVID-19 infection in the southeast of Iran: a preliminary case-control study / H. R. Kouhpayeh [et al.] // *Transl. Med. Commun.* – 2021. – Vol. 6, N 1. – Art. 26. <https://doi.org/10.1186/s41231-021-00106-0>
12. Angiotensin system polymorphisms' in SARS-CoV-2 positive patients: Assessment between symptomatic and asymptomatic patients: A pilot study / C. Cafiero [et al.] // *Pharmgenomics Pers. Med.* – 2021. – Vol. 27, N 14. – P. 621–629. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S303666>
13. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux [et al.] // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 24, N 1. – P. 63–69. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.1.63>
14. Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population / O. Izmailova [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2022. – Vol. 98. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
15. Геноеография в России и мире snp-маркеров гена lztfl1, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 / Е. В. Балаховская [и др.] // *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та*. – 2022. – № 5. – С. 31–40. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.047>
16. Василевский, И. В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 / И. В. Василевский // *Здравоохранение*. – 2022. – № 4. – С. 20–30.
17. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and ACE (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients / Z. S. Mahmood [et al.] // *Meta Gene*. – 2022. – Vol. 31. – Art. 101014. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2022.101014>
18. Strong association of angiotensin converting enzyme-2 gene insertion/deletion polymorphism with susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, coronary artery disease and COVID-19 disease mortality / M. M. Mir [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol. 11, N 11. – Art. 1098. <https://doi.org/10.3390/jpm11111098>
19. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 / COVID-19 host genetics initiative // *Nature*. – 2021. – Vol. 600, N 7889. – P. 472–477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
20. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality [Electronic resource] / T. Nakanishi [et al.] // *medRxiv*. – 2021. – Mode of access: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252875>. – Date of access: 10.10.2024.

## References

1. Korostovtseva L. S., Rotar' O. P., Konradi A. O. COVID 19: What are the risks of patients with hypertension? *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension], 2020, vol. 26, no. 2, pp. 124–132 (in Russian).
2. Devaux C. A., Camoin-Jau L. An update on angiotensin-converting enzyme 2 structure/functions, polymorphism, and duplicitous nature in the pathophysiology of coronavirus disease 2019: Implications. for vascular and coagulation disease associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Frontiers in Microbiology*, 2022, vol. 13, art. 1042200. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1042200>
3. El'kina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian cardiological journal], 2021, vol. 26, no. S1, pp. 35–40 (in Russian).
4. Gómez J., Albaiceta G. M., García-Clemente M., López-Larrea C., Amado-Rodríguez L., Lopez-Alonso I. [et al.]. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*, 2020, vol. 762, art. 145102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>
5. Hubacek J. A., Dusek L., Majek O., Adamek V., Cervinkova T., Dlouha D., Adamkova V. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors. *Clinica Chimica Acta*, 2021, vol. 519, pp. 206–209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.024>
6. Shishimorov I. N., Magnitskaya O. V., Ponomareva Yu. V. Genetic predictors of the severity of the course and effectiveness of COVID-19 pharmacotherapy. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 2021, vol. 9, no. 3, pp. 174–184 (in Russian).
7. Vikulova O. K., Zuraeva Z. T., Nikankina L. V., Shestakova M. V. The role of renin-angiotensin system and. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus], 2020, vol. 23, no. 3, pp. 242–249 (in Russian).
8. Horowitz J. E., Kosmicki J. A., Damask A., Sharma D., Roberts G. H. L., Justice A. E. [et al.]. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nature Genetics*, 2022, vol. 54, no. 4, pp. 382–392. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01006-7>

9. Li Hdu Zh., Zhang L., Wu T., Deng Zh., Li J., Cong M., Liu J., Qiu Ch. Angiology. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population. *Angiology*, 2014, vol. 65, no. 7, pp. 614–619. <https://doi.org/10.1177/0003319713491309>
10. Repchuk Y., Sydoruchuk L. P., Sydoruchuk A. R., Fedonyuk L. Y., Kamyshnyi O., Korovenkova O. [et al.]. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislavské lekárske listy*, 2021, vol. 122, no. 10, pp. 715–720. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
11. Kouhpayeh H. R., Tabasi F., Dehvari M., Naderi M., Bahari Gh., Khalili T., Clark C., Ghavami S., Taheri M. Association between angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-II receptor 1 (AGTR1) polymorphisms and COVID-19 infection in the southeast of Iran: a preliminary case-control study. *Translational Medicine Communications*, 2021, vol. 6, no. 1, art. 26. <https://doi.org/10.1186/s41231-021-00106-0>
12. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R., Re A., Ottaiano M. P., Benincasa G. [et al.]. Angiotensin system polymorphisms in SARS-CoV-2 positive patients: Assessment between symptomatic and asymptomatic patients: A pilot study. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2021, vol. 14, pp. 621–629. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S303666>
13. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Féry I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994, vol. 24, no. 1, pp. 63–69. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.1.63>
14. Izmailova O., Shlykova O., Vatsenko A., Ivashchenko D., Dudchenko M., Koval T., Kaidashev I. Allele C (rs5186) of *at1r* is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, Genetics and Evolution*, 2022, vol. 98. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
15. Balanovskaya E. V., Gorin I. O., Petrushenko V. S., Chernevskiy D. K., Koshe S. M., Temirbulatov I. I., Pylev V. Yu., Agdzhoyan A. T. Geographic distribution of the LZTFL1 SNP markers associated with severe COVID-19 in Russia and world-wide. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Russian State Medical University], 2022, no. 5, pp. 30–39 (in Russian). <https://doi.org/10.24075/brsmu.2022.047>
16. Vasilevskii I. V. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 disease. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2022, no. 4, pp. 20–30 (in Russian).
17. 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, vol. 31, art. 101014. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2022.101014>
18. Mir M. M., Mir R., Alghamdi M. A. A., Alsayed B. A., Wani J. I., Alharthi M. H., Al-Shahrani A. M. Strong association of angiotensin converting enzyme-2 gene insertion/deletion polymorphism with susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, coronary artery disease and COVID-19 disease mortality. *Journal of Personalized Medicine*, 2021, vol. 11, art. 1098. <https://doi.org/10.3390/jpm11111098>
19. COVID-19 host genetics initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*, 2021, vol. 600, no. 7889, pp. 472–477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
20. Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F., Cordioli M., Butler-Laporte G., Maya-Miles D. [et al.]. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *medRxiv*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252875> (accessed 10.10.2024).

## Информация об авторах

*Матиевская Наталья Васильевна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-8492-6377>. E-mail: [natamati@mail.ru](mailto:natamati@mail.ru)

*Кузнецова Екатерина Владимировна* – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [kat.kuzniatsova@gmail.com](mailto:kat.kuzniatsova@gmail.com)

*Морозик Павел Михайлович* – канд. биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-5973-7870>. E-mail: [P.Marozik@igc.by](mailto:P.Marozik@igc.by)

*Козловский Валерий Иванович* – доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8153-7963>. E-mail: [vkz45@yahoo.com](mailto:vkz45@yahoo.com)

*Горчакова Ольга Владимировна* – магистр мед. наук, ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [daniil\\_go@inbox.ru](mailto:daniil_go@inbox.ru)

## Information about the authors

*Natalia V. Matsiyenskaya* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-8492-6377>. E-mail: [natamati@mail.ru](mailto:natamati@mail.ru)

*Katsiaryna U. Kuzniatsova* – Senior Lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [kat.kuzniatsova@gmail.com](mailto:kat.kuzniatsova@gmail.com)

*Pavel M. Marozik* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Deputy Director. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-5973-7870>. E-mail: [P.Marozik@igc.by](mailto:P.Marozik@igc.by)

*Valery I. Kozlovski* – Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8153-7963>. E-mail: [vkz45@yahoo.com](mailto:vkz45@yahoo.com)

*Volha U. Harchakova* – Master of Med. Sci., Senior Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [daniil\\_go@inbox.ru](mailto:daniil_go@inbox.ru)