

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 578.834.1:578.7:578.52

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

© 2021 г. О. С. Глотов^{1,2,*}, А. Н. Чернов¹, С. Г. Щербак^{1,3}, В. С. Баранов²

¹Городская больница № 40 Курортного административного р-на Сестрорецк, Санкт-Петербург, 197706 Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, 199034 Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: olglotov@mail.ru

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 18.01.2021 г.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 распространилась на 215 стран мира и вызвала десятки миллионов случаев инфицирования и более миллиона летальных исходов во всем мире. В разгар COVID-19-инфекции крайне актуально для борьбы с данной пандемией выявление новых белковых и генных мишеней, которые могут оказаться высокочувствительными диагностическими и прогностическими маркерами тяжести и исхода заболевания. Выявление индивидуальной генетической предрасположенности позволяет персонализировать программы медицинской реабилитации и терапии. Сейчас уже показано, что на трансмиссивность и тяжесть COVID-19-инфекции могут влиять варианты как в генах организма человека *ACE2*, *HLA-B*4601*, *FcγRIIA*, *MBL*, *TMPRSS2*, *TNF-α*, *IL6*, антигена А группы крови и др., так и самого вируса (в РНК-полимеразе – *ORF8*, РНК-праймазе – *ORF6*, S-, N-, E-белках). Наличие мутаций в белках вируса может изменять аффинность и специфичность связывания с ними таргентных препаратов, являясь молекулярной основой индивидуальных различий в реакции организма человека на противовирусные препараты и/или вакцины. В обзоре обобщены данные о вариантах геномов коронавируса и человека, ассоциированных с индивидуальной предрасположенностью к повышенному или пониженному риску передачи, тяжести и исхода COVID-19-инфекции. Кратко рассматриваются таргетные лекарственные препараты и вакцины, создаваемые для терапии инфекции COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, гены, полиморфизмы, предрасположенность к коронавирусной инфекции, лекарственные препараты, вакцины против COVID-19.

DOI: 10.31857/S0016675821080051

Коронавирусы (CoV) являются возбудителями острого тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV), впервые вызвавшего вспышку глобальной эпидемии в 2002 г., когда было инфицировано 8000 человек, 10% из которых завершились летальным исходом [1]. Позднее, в 2012 г. произошла вспышка ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), когда эпидемия охватила 26 стран [2]. В декабре 2019 г. в Китае была зафиксирована новая форма коронавируса (SARS-CoV-2), которая стала причиной глобальной пандемии коронавирусной болезни (COVID-19) в 2020 г. [3]. За короткое время COVID-19-инфекция распространилась на 215 стран мира, в том числе и на Россию. В мире и в России количество новых случаев инфицирования и летальности от коронавируса с каждым днем продолжает увеличиваться и на сегодняшний день достигло более 45 миллионов [4].

При инфицировании SARS-CoV-2 у пациента по истечению 2–14 суток инкубационного периода характерно проявление симптомов острого респираторного вирусного заболевания: повышенной температуры тела (90%); кашля (в 80% случаев), одышки (в 30% случаев), утомляемости (в 40% случаев), заложенности в грудной клетке (в 20%), боли в горле, насморка, снижения обоняния и вкуса, конъюнктивита. Данные симптомы могут свидетельствовать о развитии пневмонии без дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС (пневмония с острой дыхательной недостаточностью), сепсиса, септического шока или полиорганной недостаточности [5]. Эти патологические состояния наиболее часто приводят к летальности пациентов трудоспособного возраста (59.7 ± 13.3 года) с хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (23.7–30%), сахарным диабетом

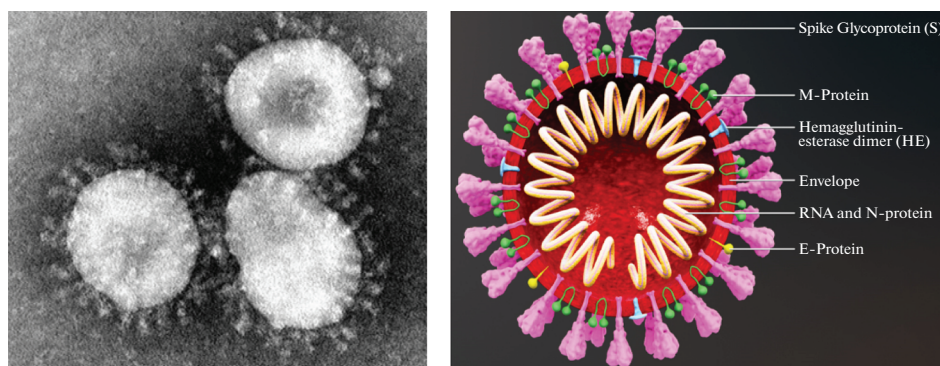


Рис. 1. Микрофотография (а) и схематическая структура коронавируса SARS-CoV-2 (б). Spike Glycoprotein (S) – S-белок (шиповый белок); M-Protein – мембранный М-белок; Hemagglutinin-esterase dimer (HE) – димер гемагглютинаина и эстеразы; Envelope – оболочка; RNA and N-protein – РНК и N-белок нуклеокапсида, E-Protein – E-белок оболочки.

(16.2%), метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (5.8%), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), никотиновой зависимостью, воспалительными заболеваниями кишечника и онкологической патологией [6–8]. Кроме того, группы риска инфицирования COVID-19 могут составлять пациенты с генетическими заболеваниями. Например, в исследовании, проведенном учеными из университетского медицинского центра Утрехта (Нидерланды), 180 (45.6%) из 395 пациентов с синдромом Дауна заболели тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией [9]. Клиническая картина у пациентов, входящих в группы риска, характеризуется развитием “синдрома взаимного отягощения”, сопровождающегося прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточностью, что в конечном итоге утяжеляет их состояние и приводит к трудовым потерям, ранней инвалидности и высокой летальности. В связи с этим инфицированные COVID-19 пациенты с хроническими и генетическими заболеваниями особенно остро нуждаются в немедленной диагностике и реабилитации.

В разгар инфекции COVID-19 крайне актуальным для борьбы с данной пандемией является изучение патогенеза данного заболевания, выявление новых белковых и генных мишеней, которые могут оказаться высокочувствительными и специфическими диагностическими и прогностическими маркерами тяжести и исхода заболевания. Единственным точным методом, который позволяет четко верифицировать COVID-19-инфекцию, диагностировать генетические заболевания, сформировать новые группы риска на основе генетической предрасположенности среди пациентов с хроническими заболеваниями или по восприимчивости к инфицированию COVID-19, а также персонифицировать программы медицинской реабилитации, является генетический анализ.

В силу того, что патогенетические механизмы инфекции COVID-19 носят множественный ха-

актер, в обзоре рассматриваются генетические аспекты этого процесса на уровне геномов вируса и человека с акцентом на выявление ассоциаций потенциальных прогностических генетических маркеров с тяжестью и исходом заболевания и генетических мишеней для воздействия таргетных фармпрепаратов.

КОРОНАВИРУС SARS-CoV-2: СТРУКТУРА, ГЕНОМ, МУТАЦИИ И ВАРИАНТЫ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИНФЕКЦИИ

Коронавирусы представляют собой крупные сферические частицы (диаметр 120 нм), состоящие из двухслойной липидной оболочки, включающей четыре белка: мембранный (М, Е), шиповый (S) и гемагглютининовую эстеразу (HE) вокруг нуклеокапсида (N), образованного множеством копий этого белка, связанных с одноцепочечной РНК [10] (рис. 1).

S-белки образуют выросты на оболочке вируса, создавая вид “короны”, благодаря которой вирус и получил свое название [11]. С помощью этих шипов вирусы прикрепляются к белкам-рецепторам клеток хозяина, которые обеспечивают слияние вирусной и клеточной мембран и проникновение вирусной РНК в клетку. S-белки содержат рецептор-связывающий домен (RBD, аминокислоты N318-T509), обеспечивающий взаимодействие с рецептор-связывающим мотивом (RBM, аминокислоты S432-T486) ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) – клеточным рецептором для SARS-CoV-2 [12, 13]. Кроме того, S-гликопротеин содержит фурин-подобный сайт рестрикции [14], который необходим для распознавания при пироллизе и, следовательно, способствует зоонозной инфекции вируса.

Геном SARS-CoV-2 представлен одноцепочечной РНК длиной около 30 тыс. пн, содержащей на 5'-конце сар-область и на 3'-конце poly-A-по-

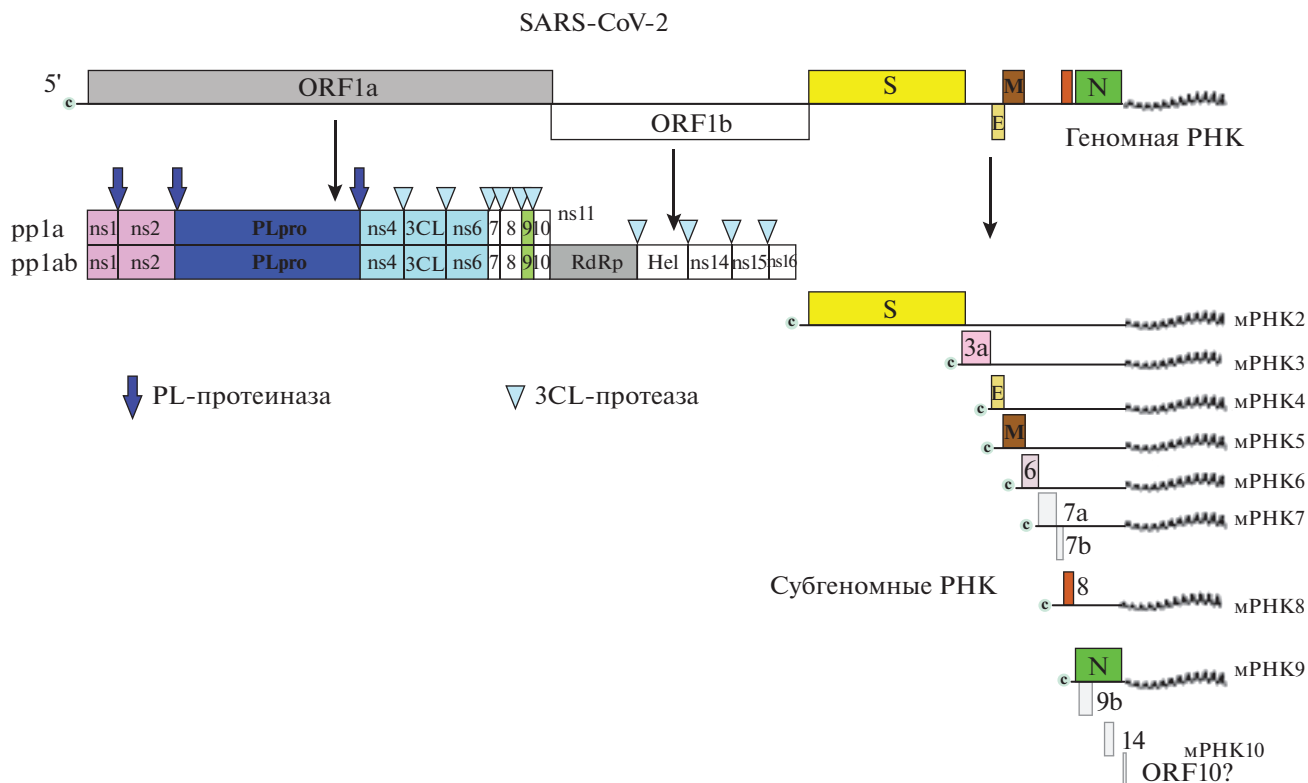


Рис. 2. Структура генов РНК коронавируса SARS-CoV-2 (по [15]).

следовательность, которые позволяют вирусной РНК транслироваться на рибосомах клеток хозяина. Вирусная РНК включает регуляторные последовательности, в которых происходит терминация транскрипции и 10 открытых рамок считывания (ORF), которые транскрибируются с образованием мРНК (рис. 2).

При трансляции вирусной РНК в клетке хозяина синтезируется полипротеин 1a/1ab (pp1a/pp1ab). Гены *ORF1a* и *ORF1b* кодируют продукцию полипротеина репликазы/транскриптазы pp1a/pp1ab, который затем расщепляется вирусной химо- трипсиноподобной (3CLpro) основной (Mpro) или двумя папаиноподобными протеазами с образованием 16 неструктурных белков (Nsps). Другие *ORF* кодируют структурные протеины: S-белок, мембранный, белок оболочки и нуклеокапсида, а также вспомогательные белки, которые обладают более высокой иммуногенностью, чем неструктурные белки [10, 16]. Во время сборки вириона нуклеопротеин (*ORF9a*) упаковывает вирусную РНК в спиральный рибонуклеокапсид (РНП) посредством ее взаимодействия с вирусным геномом и мембранным белком М [17]. Нуклеопротеин участвует в повышении эффективности транскрипции субгеномной вирусной РНК и в репликации вируса. В образовании мультипротеинового репликационно-транскрипционного комплекса (RTC) также участвуют неструктурные белки. Основным бел-

ком этого комплекса является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), которая участвует в репликации и транскрипции вирусной РНК. Другие неструктурные белки комплекса выполняют вспомогательные функции при репликации и транскрипции. Например, белок экзорибонуклеаза, обладая корректирующей активностью, обеспечивает дополнительную точность репликации, отсутствующую у РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Мутации в генах коронавируса могут фенотипически проявляться в изменении аминокислот в кодируемых белках, а, следовательно, влиять на функции этих белков и процессы с их участием. X. Tang. с соавт. [18] провели популяционный анализ 103 геномов SARS-CoV-2 у больных из разных регионов мира. На основании различий штаммов ($r^2 = 0.954$) по двум SNP в точках 8782 (*ORFLab*, T8517C, синонимичная) и 28144 (*ORF8*, C251T, S84L) выделено два генетических типа вируса – L (частота 71%) и S (частота 29%). Вирусы L-типа, производные вирусов S-типа, более агрессивны и вирулентны вследствие более высоких скоростей передачи генетической информации и репликации [18]. В 103 секвенированных геномах SARS-CoV-2 идентифицированы мутации в 149 участках, причем родительские штаммы содержали 43 синонимичные, 83 несинонимичные и две стоп-мутации. Среди этих мутаций

Таблица 1. Мутации и функции белков SARS-CoV-2

Мутация, ген	Белок	Функция
241C>T, лидерная последовательность		Необходима для трансляции вирусной мРНК на рибосомах в клетках человека
A117T, I1607V, L3606F, I6075T, <i>ORFLab</i>	PL-протеиназа	Протеиназа PL в Nsp3 расщепляет Nsp3 1–3 и блокирует врожденный иммунный ответ хозяина, способствуя экспрессии цитокинов
H49Y, V367F, 23403A>G (D614G)	S-белок	Белок S представляет собой сильно гликозилированный белок, который образует шипы на поверхности вириона и обеспечивает проникновение вируса в клетки хозяина. Белок обладает высокой иммуногенностью по отношению к ответу Т-клеток
26144G>T (G251V), 3037C>T (F105F), <i>ORF3a</i>	Nsp3	Nsp3 – наиболее важный и самый крупный компонент комплекса репликации и транскрипции
8782C>T(S75S), <i>ORF4</i>	Nsp4	Белок Nsp4 кооперируется с Nsp3 и Nsp6 для индукции двух мембранных везикул (DMV) и мембранного комплекса, служащего платформой для репликации и сборки РНК
11083G>T (L37F), <i>ORF6</i>	Nsp6	
P34S, <i>ORF7a</i>	Nsp7	Nsp7 и Nsp8 необходимы для репликации и транскрипции SARS-CoV-2. Комплекс Nsp7 и Nsp8 представляет собой мультимерную РНК-полимеразу, участвующую в инициации <i>de novo</i> репликации и элонгации праймера
V62L, 28144T>C (S84L), <i>ORF8</i> , 28881G>A (R203K), 28882G>A (R202R), 28883G>C (G204R)	Nsp8, РНК-праймаза	РНК-зависимые РНК-полимеразы (RNAPol). В отличие от Nsp12, Nsp8 обладает способностью инициации репликации <i>de novo</i> без праймеров
14408C>T (P323L)	Nsp12, РНК-полимераза	РНК-зависимая РНК-полимераза
17747C>T (P504L), 17858A>G (Y541C)	Геликаза	Участвует в создании репликационного комплекса
S194L, S202N, P344S	N-белок	Нуклеопротеидный N-белок располагается в ядре и взаимодействует с вирусной РНК, образуя нуклеокапсид
27046C>T	M-белок (мембранный белок)	Входит в состав липидной мембраны вируса

наиболее частыми были синглтоны (65.1%, 28/43) синонимичных и 84.3% (70/83) несинонимичных мутаций, что указывает на их недавнее происхождение или рост числа случаев. Однако 16.3% (7 из 43) синонимичных мутаций и одна несинонимичная (*ORF8*, L84S, 28144) мутация имели частоту $\geq 70\%$ среди штаммов SARS-CoV-2. Другие несинонимичные мутации, имеющие аллели более чем в двух штаммах SARS-CoV-2, затрагивали шесть белков: Orf1ab (A117T, I1607V, L3606F, I6075T), S (H49Y, V367F), Orf3a (G251V), Orf4 (P34S), Orf8 (V62L, S84L) и N (S194L, S202N, P344S) [18] (табл. 1).

Другие авторы (О.А. MacLean et al. [19]) подвергли критике утверждение о том, что обнаружение большинства образцов с определенной му-

тацией не является доказательством более высокой скорости распространения вирусов с этой мутацией. Для такого утверждения необходимо сравнить результаты (числа инфицированных случаев) при нулевом распределении и равных скоростях передачи. Поскольку этого не было сделано, авторы считают, что нет достаточных доказательств о наличии разницы в скоростях передачи между разными генетическими типами SARS-CoV-2. Различия в наблюдаемом количестве образцов, содержащих и не содержащих эти мутации, скорее всего, могли быть результатом случайных эпидемиологических факторов [19].

В исследовании Уотсонского центра (Нью-Йорк, США) [20] просеквенировано 48 геномов SARS-CoV-2 и обнаружено 129 мутаций, в том

числе 80 уникальных, 43 миссенс, 21 синонимичная, три делеции, 11 некодирующих мутаций и две делеции в некодирующей ДНК. Наиболее распространенные варианты 8782C>T (*ORF1ab*) и 28144T>C (*ORF8*) были найдены в 13 образцах, а вариант 29095C>T (*N*) – в пяти образцах. Варианты 8782C>T и 29095C>T являются синонимичными, тогда как 28144T>C вызывает замену аминокислоты L84S в *Orf8*. 12 из 13 образцов с этими вариантами были выявлены за пределами Ухани. Из 43 миссенс-вариантов 30 обнаружены в локусе *ORF1ab*. Интересно, что число мутаций в *Nsp3*-домене больше, чем в других доменах. Все три обнаруженные делеции локализованы в домене *Nsp1* *ORF1ab*, а две делеции в некодирующей ДНК – в 3'-UTR и 5'-UTR областях, которые не влияют на функции белка [20].

Интерес вызывает исследование С. Yin (кафедра математики, статистики и информатики Иллинойского университета, Чикаго, США) [21]. При генотипировании 442 штаммов SARS-CoV-2 из мировой базы данных GISAID, в геномах SARS-CoV-2 обнаружено несколько частых мутаций (вариантов) и проведен сравнительный анализ их частот в образцах эпидемиологического региона. Эти SNP, по-видимому, могут влиять на трансмиссивность и патогенность SARS-CoV-2 (табл. 1).

Первая частая мутация (SNP, 241C>T) в геноме SARS-CoV-2 локализована в лидерной последовательности – важном сайте генома для прерывистой субгеномной репликации. Эта мутация ассоциирована с тремя мутациями: 3037C>T, 14408C>T и 23403A>G, вызывающими замены аминокислот в *Nsp3* (синонимичная мутация), РНК-полимеразе (P323L) и S-белке (D614G) соответственно. Поскольку эти три мутации (241C>T, 14408C>T и 23403A>G) находятся в белках, участвующих в репликации: в РНК (241C>T, 14408C>T) и в связывании с рецептором ACE2: в S-белке (23403A>G) и распространены в изолятах вируса из Европы, где наблюдались большое число и более тяжелых случаев инфицирования COVID-19, чем в других географических регионах, то эти варианты могут способствовать повышенной трансмиссивности вируса [21]. Второй вариант (28144T>C) локализуется в белке *Nsp8*, вызывая замену аминокислоты лейцин (L) на серин (S). Белок *Nsp8* инициирует *de novo* репликацию РНК в отсутствие праймеров [22]. Этот результат согласуется с данными исследования, выполненного на 103 геномах SARS-CoV-2, в котором были выделены S- и L-типы вируса по двум ко-мутациям (8782C>T и 28144T>C) [18]. Интересно, что праймер-независимая РНК-полимераза (*Nsp8*) содержит больше мутаций, чем любые другие белки (28144T>C, 28881G>A, 28882G>A и 28883G>C), которые могут способствовать устойчивости к мутагенным воздействиям благодаря повышенной точности репликации.

Об этом свидетельствует исследование, в котором мутация в РНК-полимеразе повышала точность репликации в РНК-вирусе [23]. Третий SNP (26144G>T) присутствует в неструктурном белке 3 (*Nsp3*: G251V), который кооперируется с *Nsp4* и *Nsp6* для индукции двух мембранных везикул (DMV) и мембранного комплекса, служащего платформой для репликации и сборки РНК [24]. Мутация D614G локализована в области связывания S1–S2 вблизи фуринового сайта распознавания (R667), участвующего в расщеплении S-белка, которое необходимо для проникновения вириона в клетки и их персистенции в них [25]. Функциональное значение SNP (23403A>G), вызывающего аминокислотную замену в S-белке (D614G), неясно. Если мутация летальна или снижает способность вируса к распространению, то функциональное значение такой мутации не может быть установлено. Только мутации в S-белке, которые повышают аффинность к клеточным рецепторам ACE2 и снижают иммунный ответ, имеют шансы на существование. По всей вероятности, данные варианты являются результатом естественного отбора и эволюции вируса [21].

Анализ SNP в образцах из эндемического региона позволил выявить два SNP (8782C>T, 28144Tdel>C), распространенных в Китае, Европе и США. Позже один из этих штаммов мутировал (8782C>T, 28144T>C, 18060C>T), что привело к возникновению четырех генотипов SARS-CoV-2: генотип I (11083G>T), генотип II (26144G>T), генотип III (8782C>T, 28144T>C), генотип IV (241C>T, 3037C>T, 14408C>T, 23403A>G). Штаммы в пределах одного генотипа происходят от одного предка [21]. Предполагается существование восьми генетических штаммов SARS-CoV-2 [26].

Штаммы вируса с функционально значимыми SNP (241C>T, 3037C>T, 23403A>G) встречались преимущественно в изолятах SARS-CoV-2 из стран Европы. В этих штаммах выявлены дополнительные мутации в положениях (14408C>T, 23403A>G), которые затрагивали РНК-полимеразу (*Nsp8*), РНК-праймазу (*Nsp12*) и S-белок. Эти мутации, вероятно, могут быть ассоциированы с тяжестью инфекции COVID-19 в странах Европы. Анализируя профили SNP вирусов из изолятов мировой коллекции разных генераций вируса, установлено, что одна мутация может возникать в одном поколении [21].

Полногеномное секвенирование образцов мировой коллекции вируса SARS-CoV-2 (хранилище NCBI) позволило выявить 47 распространенных SNP, затрагивающих основные вирусные белки: S-белок, *Nsp1*, *RdRp* и *Orf8*. Белки сильно мутировали. Мутации возникали при распространении вируса от человека к человеку за последние 3 мес. (март–май) пандемии. Наличие этих мутаций в ключевых белках вируса может быть причиной

его различной вирулентности, особенностей реакции человека на противовирусные препараты и различной летальности от вирусной инфекции [27]. Китайскими учеными обнаружено 14 новых SNP (9 из 14 несинонимичных) в кодирующей области генома COVID-19 с частотами от 10 до 50%, которые объединены в четыре группы LG_1–LG_4 [28]. Показано, что при мутационном отборе штаммов из Европы возникли мутанты LG_1-группы, тогда как в результате отбора штаммов из Америки образовались мутанты LG_2 и LG_3 групп. Таким образом, увеличение числа новых аллелей COVID-19 обусловлено генетической дифференциацией штаммов Европы и Америки. Установлены положительная и отрицательная корреляции между инфицированностью пациентов группами мутантов LG_1 и LG_2 и LG_3 соответственно и показателем летальности от COVID-19. Эти наблюдения позволяют предположить, что по сравнению со штаммами LG_2 и LG_3 групп штаммы вируса LG_1 более вирулентны, что отчасти может объяснить более высокие показатели летальности от инфекции COVID-19 в странах Европы, чем в США [28].

Напротив, мутации в Orf1a/b могут ослаблять вирулентность коронавируса. Так, мутация Y6398H в белке Orf1a/b (p59/Nsp14/ExoN) ослабляет вирулентность мышинного коронавируса (MHV-A59), что было связано с уменьшением его репликации в течение пяти суток после заражения [29]. Мутация T8517C в Orf1ab SARS-CoV-2 не изменяет последовательности белка (замена кодона AGT (Ser) на AGC (Ser)), но, скорее всего, влияет на трансляцию белка Orf1ab [18].

ВАРИАНТЫ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ACE2

Генетические факторы организма-хозяина могут способствовать развитию и определять тяжесть инфекции SARS-CoV-2. Установлено, что клеточным рецептором SARS-CoV-2 является ангиотензин-превращающий фермент-2 (ACE2) [30, 31]. В организме человека этот белок кодируется геном *ACE2*. Полиморфизмы *ACE2* могут влиять на аффинность и специфичность связывания S-белка с ACE2, а, следовательно, определять наследственную предрасположенность к риску инфицирования и летальности SARS-CoV-2, которые ассоциированы с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета, церебрального инсульта, составляющих группу высокого риска инфицирования и летальности инфекции COVID-19. Примечательно, что экспрессия *ACE2* существенно повышена у пациентов с диабетом 1-го и 2-го типов, при терапии которых используются инги-

биторы ACE2. В свою очередь лечение ингибиторами ACE повышает экспрессию ACE2. Следовательно, увеличенная экспрессия *ACE2* может способствовать повышению риска инфицирования и летальности от COVID-19. А восприимчивость человека к SARS-CoV-2 может быть результатом сочетанного влияния терапии и особенностей полиморфизма гена *ACE2* [32].

С другой стороны, популяционные частоты 15 SNP гена *ACE2* в различных регионах мира, согласно китайским исследованиям, показали, что наибольшей восприимчивостью к SARS-CoV-2 обладает население Китая, Юго-Восточной Азии и Северной Америки, тогда как европейцы имеют наименьшие частоты этих SNP. Например, rs4646127, локализованный в интроне *ACE2*, имеет самые высокие частоты (AF) в популяциях Китая (0.997), Юго-Восточной Азии (0.994) и низкие AF в популяциях Европы (0.651) и Америки (0.754). Причем 11 SNP (AF > 0.05) и один редкий вариант (rs143695310) были ассоциированы с высокой экспрессией ACE2 в тканях [33] (табл. 2).

Методом РНК-секвенирования установлено, что азиаты имеют более высокую экспрессию ACE2, чем европейцы и афроамериканцы [34]. Установлен высокий уровень экспрессии ACE2 в клетках легких, печени, почек, миокарда, тонкого кишечника и семенников – органах с наибольшим тропизмом к SARS-CoV-2 [10, 35, 36]. Еще в 2005 г. было показано, что в легких, где реплицируется SARS-CoV, ген *ACE2* имеет различные варианты сплайсинга [37]. Установлены корреляции между наиболее часто встречающимися (38) вариантами *ACE2* и уровнем экспрессии белка в различных тканях человека [38]. Показано, что возраст, пол, раса и курение достоверно ($P = 0.008$) влияют на экспрессию гена *ACE2* [38]. Проведенный нами анализ 2754 вариантов *ACE2* из базы данных геномов популяции Европы выявил более низкое соотношение миссенс-SNP в популяции Южной Европы по сравнению с другими регионами Европы, что может, отчасти, объяснить более высокий уровень смертности от COVID-19 в Испании и Италии. Сравнив частоты пяти вариантов (rs35803318, rs41303171, rs113691336, rs971249, rs2285666) *ACE2* в русской и европейской популяциях, мы обнаружили, что русские похожи на другие европейские популяции, что указывает на схожий уровень инфицирования и тяжести заболевания [39]. Эти исследования отчасти могут объяснять основные симптомы COVID-19-инфекции, ее ассоциацию с тяжестью хронических заболеваний перечисленных выше органов. Анализ экспрессии гена *ACE2* в 119 типах клеток, 13 тканях человека, а также спектр коэкспрессии ACE2 с 51 рецептором РНК-вируса и 400 мембранными белками жителей Китая, подтвердил экспрессию ACE2 в легких, холангиоцитах печени, клетках толстой кишки, пищевода, эпителио-

Таблица 2. Полиморфизм генов человека, ассоциированный с развитием острой респираторной коронавирусной инфекции

Генетические варианты, ассоциированные с повышенным риском инфекции	Генетические варианты, ассоциированные с пониженным риском инфекции
<i>ACE2</i> (rs200180615, C>T, c.2002G>A, c.1669G>A, p.Glu668Lys, p.Glu557Lys, T = 0.00053) 34;	<i>AHSG</i> (rs2248690, T>A, g.186612299T>A, AA, T = 0.239816) 62;
<i>ACE2</i> (rs140473595, C>T, c.1501G>A, p.Ala501Thr, T = 0.000265) 34;	<i>CD209</i> (rs4804803, A>G, c.-336A>G, G = 0.233427, AG/GG – лучший прогноз, устойчивость к инфекции) 62;
<i>ACE2</i> (rs2285666, C>T, g.8790G>A, T = 0.350199) 34;	<i>Mx1</i> (rs17000900, C>A, c.-123C>A, A=0.171925) 94;
<i>ACE2</i> (rs4646127, A>G, g.15597330A>G, A = 0.190728) 13;	<i>OAS1</i> (3'-нетранслируемая область, 3'-UTR, AG, GGvsAA – низкий риск) 95
<i>AHSG</i> (rs4917, T>C, c.743T>C, c.746T>C, c.740T>C, p.Met248Thr, p.Met247Thr, p.Met249Thr, T = 0.264577) 61;	
<i>ALOXE3</i> (rs147149459, G>A, c.1889C>T, c.2285C>T, c.1886C>T, p.Pro630Leu, p.Pro762Leu, p.Pro629Leu, A = 0.000399) 98;	
<i>ALOXE3</i> (rs151256885, C>G,T, g.8109899C>G, T = 0.020367) 98;	
<i>ANPEP</i> (rs141945020, G>A,C,T, c.389C>T, c.389C>G, c.389C>A, p.Thr130Ile, p.Thr130Ser, p.Thr130Asn, T = 0.00004 – рецептор коронавируса 229E) 96;	
<i>BRF2</i> (rs138763430, C>T, c.25G>A, p.Asp9Asn, T = 0.001597) 98;	
<i>CCL2</i> (rs1024611, A>G, g.34252769A>G, G-2518A, G = 0.363618, GG-генотип) 51;	
<i>CD14</i> (rs2569190, A>G, c-159CC, g.140633331A>G, A = 0.46885, CC-генотип) 59;	
<i>CYP4F3A</i> (rs3794987, A>G, g.15640081A>G, G = 0.360823) 61;	
<i>ERAP2</i> (rs150892504, C>G,T, c.2251C>G,T, c.2116C>G,T, c.2182C>G,T, p.Arg751Gly, p.Arg751Cys, p.Arg706Gly, p.Arg706Cys, p.Arg728Gly, p.Arg728Cys, T = 0.002596) 21;	
<i>Fcgamma R1IA</i> (RR131) 58;	
<i>FGL2</i> (rs2075761, C>A,T, c.158G>A, c.158G>T, p.Gly53Val, p.Gly53Glu, T = 0.151757) 50;	
<i>HLA-B*4601</i> (OR = 2.08, P = 0.04 – тяжесть заболевания) 57;	
<i>HLA-B*5401</i> (OR = 5.44, P = 0.02 – тяжесть заболевания) 57;	
<i>ICAM3</i> (rs2304237, T>C, c.428A>G, c.443T>C, C = 0.179513, TT, CT, CC) 62;	
<i>ILA</i> (rs1800587, c.-889T, TC, OR = 10.2, P = 0.031 – повышенная вирусная нагрузка) 51;	
<i>IL4</i> (rs2070874, C>T, c.-33C>T, T = 0.401158) 43;	
<i>IL18</i> (rs1946518, T>G, c.-607, T = 0.407947, c.607T – повышенная вирусная нагрузка, TT, GT) 51;	
<i>MBL</i> (codon 54, A/B, B-аллель) 51,52,58;	
<i>Mx1</i> (rs2071430, G>T, c.-88G>T, T = 0.238219, GT vs GG – высокий риск) 95;	
<i>RANTES</i> (rs2107538, C>G, c.-28, T = 0.307708, G-аллель, GG-генотип) 53;	

Таблица 2. Окончание

Генетические варианты, ассоциированные с повышенным риском инфекции	Генетические варианты, ассоциированные с пониженным риском инфекции
<p><i>RelB</i> (rs2288918, +23962T, TT, OR = 7.2, $P = 0.034$) 52;</p> <p><i>TMEM181</i> (rs117665206, C>T, с.874C>T, с.874C>T, с.850C>T, с.1207C>T, с.919C>T, p.Arg292Cys, p.Arg411Cys, p.Arg284Cys, p.Arg307Cys, p.Arg411Cys, T = 0.004593) 98;</p> <p><i>TNFA</i> (с.–1031CT/CC, остеонекроз головки бедра при SARS-CoV-инфекции) 98;</p> <p><i>TNFA</i> (rs1800630, C>A, с.–863A>C, A=0.154153 – при SARS-CoV-инфекции) 97</p>	

Примечание. Таблица составлена на основании следующих источников литературы: [13, 33, 43, 50–53, 56, 58, 59, 61–63, 94–98].

цитах подвздошной, прямой кишки, желудка и проксимальных канальцах почек. Потенциальными корецепторами SARS-CoV-2 с наиболее сходными паттернами экспрессии с ACE2 в 13 тканях человека могут быть пептидазы ANPEP, DPP4 и ENPEP [40]. Интерес вызывает работа итальянских ученых, проводивших полноэкзомное (3984 пациента) и полногеномное (3284 пациента) секвенирование для поиска генетических факторов тяжести инфекции COVID-19. Установлено, что уровни экспрессии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и частоты ее четырех SNP (rs2298659 (p.Gly259Gly); rs17854725 (p.Ile256Ile), rs12329760 (p.Val160Met), rs3787950 (p.Thr75Thr)) достоверно ($P < 2.2 \times 10^{-16}$) отличались у итальянцев по сравнению с восточноазиатскими и европейскими популяциями. Поскольку уровень летальности от COVID-19 в Италии один из наиболее высоких среди иных популяций, варианты *TMPRSS2* могут служить возможными модуляторами тяжести заболевания у итальянцев [41]. Уровни экспрессии ACE2 и *TMPRSS2* также были изучены в CD11b-экспрессируемых в эпителиальных клетках кишечника и Т-клетках у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника. Экспрессия ACE2 и *TMPRSS2* не была увеличена в образцах от пациентов по сравнению с группой контроля. Применение антител к TNF- α – ведолизумаба, устекинумаба и стероидов достоверно снижает экспрессию ACE2 в CD11b-клетках [42].

IL-4, IL-6, IL-18 и TNF- α

Международным коллективом авторов из Великобритании, Нидерландов и Хорватии проведен метаанализ, включавший 386 исследований в отношении поиска SNP, ассоциированных с развитием туберкулеза, гриппа, респираторно-синциального вируса, коронавируса и пневмонии. Один SNP (rs2070874) гена *IL4* был достоверно (OR = 1.66, 95% CI 1.29–2.14) ассоциирован с риском респираторных инфекций [43] (табл. 2).

Повышенная вирусная нагрузка SARS-CoV была ассоциирована с *TT*-, *GT*-генотипами rs1946518 (T>G, с.–607*ILI*, OR = 10.6, 95% CI 2.03–55.0, $P = 0.014$), *TC*-генотипом rs1800587 (с.–889T, OR = 10.2, 95% CI 1.82–56.8, $P = 0.031$) *IL1A* и *TT*-генотипом rs2288918 (+23962T, OR = 7.2, 95% CI 1.47–35.3, $P = 0.034$) *RelB* у 94 пациентов Тайваня, инфицированных SARS-CoV. Также обнаружено, что вирусная нагрузка была выше у мужчин ($P = 0.0014$) и пожилых (старше 65 лет) пациентов ($P = 0.015$). При COVID-19 наблюдается повышение уровня интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферона- γ [44]. Такой “цитокиновый шторм” вызывает тяжелую воспалительную реакцию, наблюдающуюся при COVID-19-инфекции. В ряде исследований и метаанализе, включающем девять исследований и 1426 пациентов с инфекцией, показано, что ее тяжесть (30.66, 95% CI 7.53–53.78, $P = 0.009$) и процент летальных исходов (41.32, 95% CI 28.15–54.49, $P < 0.001$) положительно коррелируют с уровнем IL-6 у пациентов [45–48]. Однако дискуссионным остается вопрос об ассоциации вариантов гена *TNFA* с развитием инфекции SARS-CoV. Одни исследования не обнаружили ассоциации генотипов *TT*, *CT* локуса с.–204 *TNFA* (OR = 0.95, 95% CI 0.90–0.99) у 75 пациентов с интерстициальным фиброзом легких при развитии SARS-CoV-инфекции [49]. Напротив, M. Feldmann et al. полагают, что терапия инфликсимабом и адалимумабом – препаратами против TNF- α – способна уменьшать интенсивность “цитокинового шторма” и воспаления, тем самым может оказаться более эффективной при тяжелой форме COVID-19 [44]. Следовательно, вирусная нагрузка SARS-CoV, являясь предиктором клинических исходов у пациентов, ассоциирована с полиморфизмом в провоспалительных генах, участвующих во врожденном иммунитете, зависящем от возраста и пола [50].

CCL2, RANTES и MBL

Хемокины участвуют в воспалении и противовирусном иммунитете. Установлена ассоциация вариантов rs1024611 (A>G, g.34252769A>G, G-2518A) в гене хемокинового лиганда-2 (*CCL2*) и лектина, связывающего маннозу (*MBL*), с восприимчивостью к SARS-CoV у 932 пациентов и у 982 лиц, составляющих группу контроля (табл. 2). Генотип GG rs1024611 связан с высоким уровнем белка *CCL2*, а В-аллель *MBL* – с низким уровнем Mbl, оба ассоциированы с повышенным риском инфицирования SARS-CoV ($P = 1.6 \times 10^{-4}$ и 4.9×10^{-8} для *CCL2* и *MBL* соответственно). При этом сочетание вариантов продемонстрировало ($P = 1.3 \times 10^{-10}$) кумулятивный эффект риска инфицирования SARS-CoV. Не обнаружено ассоциации между полиморфизмом и тяжестью заболевания [51]. Полиморфизм rs1800450 A/B (230G>A) в промоторе 54-го кодона гена *MBL* выявлен у 123 (36.0%) из 352 пациентов и достоверно ($P = 0.00086$) ассоциирован (OR = 1.73, 95% CI 1.25–2.39) с их восприимчивостью к коронавирусной инфекции. При этом носители данного варианта имели умеренную или низкую экспрессию белка Mbl [52]. Поскольку Mbl узнает остатки маннозы в составе углеводов и гликопротеинов оболочек многих бактерий и вирусов, стимулируя селективный путь активации комплемента, уменьшение клеточной экспрессии Mbl будет способствовать снижению врожденного иммунитета и риску инфицирования SARS-CoV-2. В другом исследовании установлена ассоциация CG- ($P < 0.0001$, OR = 3.28, 95% CI 2.32–4.64) и GG-генотипов ($P < 0.0001$, OR = 3.06, 95% CI 1.47–6.39) rs2107538 (C>G, с.–28) *RANTES* с предрасположенностью к инфицированию SARS-CoV у 495 гонконгских пациентов с SARS-CoV и у 578 лиц контрольной группы (табл. 2). У 28 пациентов G-аллель rs2107538 и CG- (OR = 2.12, 95% CI 1.11–4.06) и GG-генотипы также ассоциированы с повышенной смертностью (OR = 4.01, 95% CI 1.30–12.4). Таким образом, *RANTES* участвует в патогенезе SARS-CoV инфекции [53].

ABO и HLA

Коронавирус может реплицироваться в клетках, экспрессирующих антигены группы ABO. Эпидемиологический анализ показал, что носители I (O) группы крови имели низкий риск (OR = 0.699, 95% CI 0.635–0.770, $P < 0.001$) инфицирования коронавирусом (SARS-CoV) [54]. Французские исследователи использовали клеточную модель CHO, чтобы изучить, могут ли антитела к антигенам ABO блокировать взаимодействие S-белка SARS-CoV с ACE2. С этой целью EGFP-меченный S-белок экспрессировали в клетках яичника китайского хомячка, трансфицированных α -1,2-фукозилтрансферазой и α -трансферазой. Моноклональ-

ные или анти-A антитела человека ингибировали адгезию клеток, экспрессирующих S-белок, с клетками, экспрессирующими ACE2. Эти данные показывают, что анти-A антитела блокируют взаимодействие между вирусом и его рецептором [55]. На 65 пациентах с коронавирусной инфекцией установлено, что повышенный риск инфицирования ассоциирован с аллелями *HLA-B*4601* (OR = 2.08, $P = 0.04$) и *HLA-B*5401* (OR = 5.44, $P = 0.02$), а тяжесть заболевания ассоциирована с аллелем *HLA-B*4601* ($P = 0.0008$) [56]. Интересно, что в семи итальянских и испанских центрах пандемии COVID-19 провели полногеномное секвенирование и проанализировали 8582968 SNP у 835 итальянцев и 775 испанцев, инфицированных SARS-CoV-2. Обнаружена ассоциация (OR = 1.77, 95% CI 1.48–2.11, $P = 1.15 \times 10^{-10}$; OR = 1.32, 95% CI 1.20–1.47, $P = 4.95 \times 10^{-8}$) соответственно между сайтами rs11385942 (del>A, g.45834969dup) в гене транскрипционного фактора *LZTFL1* (локус 3p21.31) и rs657152 (A>C,T, g.133263862A>C) *ABO* (локус 9q34.2). В локусе 3p21.31 ассоциация затрагивает гены *LZTFL1*, *SLC6A20*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCRI*. Анализ групп крови показал, что более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 связан с группой крови II (A) (OR = 1.45, 95% CI 1.20–1.75, $P = 1.48 \times 10^{-4}$), тогда как группа крови I (O) по сравнению с другими группами крови оказывает защитный эффект (OR = 0.65, 95% CI 0.53–0.79, $P = 1.06 \times 10^{-5}$) [57].

FcγRIIA и CD14

Исследователями из Сиднея (Австралия) обнаружена ассоциация ($P = 0.03$, OR = 3.2, 95% CI 1.1–9.1) гомозиготного H/H131 генотипа Fc-γ-рецептора IIA (FcγRIIA) человека с тяжестью и исходом коронавирусной инфекции у 180 пациентов из Гонконга, инфицированных SARS-CoV [58]. В более поздней работе на 152 пациентах установлена ассоциация CC-генотипа rs2569190 (A>G, с.–159CC g.140633331A>G) гена *CD14*, кодирующего мембранный белок макрофагов с тяжестью коронавирусной инфекции ($P = 0.029$, OR = 2.74, 95% CI 1.15–6.57) [59]. Эти данные согласуются с тем, что избыточный уровень секреторного белка sCD14 в крови связан с воспалением и грамотрицательным септическим шоком при инфекционном процессе.

AHSG

Известно, что высокий уровень фетуина-A (AHSG) наблюдается при ожирении и ассоциирован с резистентностью к инсулину [60]. В жировой ткани фетуин-A ингибирует экспрессию адипонектина, усиливает воспаление и инактивирует макрофаги [60]. Ген семейства 3A цитохрома P450 (*CYP4F3A*) кодирует ω-оксидазу, которая инактиви-

Таблица 3. Препараты, таргетированные к вирусным и клеточным белкам (по [28])

Вирусный белок	Название	Препарат	Литературный источник
3CLpro	Протеаза 3CLpro	Лопинавир	[73, 74]
PLpro	Папаиноподобная протеаза PLpro	Лопинавир	[73, 74]
RdRp	РНК-зависимая РНК-полимераза	Ремдесивир, рибавирин	[73, 75, 76]
S-белок	S-белок	Арбидол	[77, 78]
TMPRSS2	Трансмембранная сериновая протеаза-2	Камостат мезилат	[79]
ACE2	Ангиотензинпревращающий фермент 2	Арбидол	[77, 78]
AT2	AT2-рецептор ангиотензина	L-163491	[80]

вирует лейкотриен B4 (LTB4) в печени. Установлена ассоциация трех SNP: rs2248690 (OR = 2.42, 95% CI 1.30–4.51), rs4917 (OR = 1.84, 95% CI 1.02–3.34) в гене *AHSG* и rs3794987 (A>G, g.15640081A>G) *CYP4F3* с восприимчивостью к SARS-CoV у 624 пациентов из провинции Гуанчжоу (табл. 2). Кроме того, rs2248690 оказывает влияние на транскрипционную активность промотора *AHSG*, регулирующего сывороточный уровень *AHSG* [61].

ICAM3

Полиморфизм rs2304237 (с.428A>G) гена, кодирующего молекулу межклеточной адгезии-3 был исследован на восприимчивость носителей полиморфизма к заболеванию и исходу SARS-CoV инфекции у 817 пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом. Не обнаружено ассоциации полиморфизма *ICAM3* с восприимчивостью организма к коронавирусу. Тем не менее у пациентов с SARS-CoV, гомозиготных по Gly143 гена *ICAM3*, были определены высокий уровень лактадегидрогеназы ($P = 0.0067$, OR = 4.31, 95% CI 1.37–13.56) и низкое количество лейкоцитов ($P = 0.022$, OR = 0.30, 95% CI 0.10–0.89), что подтверждает роль *ICAM3* в патогенезе коронавирусной инфекции [62].

Таким образом, полиморфизмы *ACE2* ассоциированы с динамикой и распространенностью, лейкоцитарного антигена – с восприимчивостью и тяжестью SARS-CoV, а гены, регулирующие сигнальные пути через Toll-подобные рецепторы, – с тяжестью инфекции COVID-19 [63].

ТАРГЕТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ВАКЦИНЫ

Основные белки: S-гликопротеин, РНК-полимераза, РНК-праймаза, основная протеаза (Mpro, 3CLpro) SARS-CoV-2 рассматриваются в качестве привлекательных и эффективных мишеней для разработки противовирусных препаратов [21].

Ингибиторы 3CLpro

3С-подобная протеаза (3CLpro) участвует в процессинге полипротеинов, транслируемых с вирусной РНК, и необходима для репликации вируса. Например, ученые из Любекского университета (Любек, Германия) на основе рентгеноструктурного анализа 3CLpro SARS-CoV-2 разработали α -кетоамидные ингибиторы с P3-P2 амидной связью в пиридоновом кольце для увеличения периода их полураспада в плазме. Оценив фармакокинетические характеристики ингибитора, исследователи установили его выраженный тропизм к ткани легких и безопасность для ингаляционного введения [64]. Поскольку 3CLpro расщепляет коронавирусные полипротеины по высококонсервативным сайтам рестрикции, разработана *in silico* трехмерная модель 3CLpro SARS-CoV-2 на основе кристаллической структуры очень схожего ортолога SARS-CoV. С помощью этой модели проведен виртуальный скрининг на применяемые противовирусные препараты и найдены 16 кандидатов в качестве эффективных ингибиторов. Среди них ледипасвир и велпатасвир оказались наиболее привлекательными для терапии COVID-19-инфекции и имели минимальные побочные эффекты в виде усталости и головной боли (табл. 3).

Такие препараты как эпclus (велпатасвир/софосбувир) и ледипасвир (софосбувир) оказались особенно эффективными благодаря их двойному ингибирующему действию на оба вирусных фермента – РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) или 3CLpro, вызывая легкие побочные реакции. Тенипозид и этопозид (и его фосфат) были созданы на основе модели их химического связывания с 3CLpro. Однако эти препараты имеют много побочных эффектов и должны применяться внутривенно. Одобренный к применению препарат венетоклакса хорошо связывается с 3CLpro, но имеет побочные действия, включая инфекции верхних дыхательных путей [65]. Другие ингибиторы протеаз – лопинавир и ритонавир, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции, могут снижать вирус-

ную нагрузку и улучшать исход COVID-19-инфекции [66].

Препараты, нацеленные на S-белок

В S1 домене S-гликопротеина SARS-CoV-2 содержатся уникальные N- и O-связанные сайты гликозилирования, которые взаимодействуют с CD26 человека, маскируя SARS-CoV-2 от иммунного ответа хозяина и развития вирулентности [67]. Также S-гликопротеин содержит сайт связывания с ACE2, так называемый рецептор-связывающий мотив (RBM, аминокислоты S432-T486), который является основной антигенной детерминантой, способной вызывать выработку нейтрализующих антител, например, моноклональных антител человека mAb80R, конкурирующих с ACE2 за связывание. Скрининг библиотек пептидов RBM позволил получить короткие аминокислотные последовательности (около 40 аминокислот), которые связываются с ACE2 и нейтрализующими антителами mAb80R [1]. В более ранних исследованиях (2009) показано, что RBD формирует комплекс с Fab-доменом нейтрализующего моноклонального антитела F26G19, полученного иммунизацией мышей инактивированным SARS-CoV. Кристаллическая структура комплекса показывает, что поверхность RBD, распознаваемая F26G19, перекрывается молекулярной структурой белка ACE2. Предполагается, что антитела F26G19 нейтрализуют SARS-CoV, блокируя взаимодействие вируса с клетками организма хозяина [68]. Белок S содержит фуриновый сайт рестрикции на границе между S1 и S2 субъединицами, который отличает SARS-CoV-2 от других SARS-CoV вирусов. Американские ученые показали, что мышинные поликлональные антитела против S-белка SARS-CoV-2 эффективно ингибируют проникновение вируса в клетки [69]. Приводятся данные, что блокаторы ангиотензинового рецептора могут оказаться эффективными при терапии коронавирусной инфекции. Например, ирбесартан, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения гипертонии и диабетической нефропатии, ингибирует SLC10A1 – котранспортер натрия и желчной кислоты (NTCP), который взаимодействует с транскрипционным репрессором C11orf74, препятствуя образованию Nsp10 SARS-CoV [70, 71]. В июле–августе 2020 г. биотехнологическая компания Regeneron Pharmaceuticals (Нью-Йорк, США) выступила спонсором клинических испытаний по эффективности и безопасности применения двойных моноклональных антител REGN-COV-2, нацеленных на связывание с двумя сайтами S-белка SARS-CoV-2 у 2000 бессимптомных взрослых носителей COVID-19. Эффективность REGN-COV-2 антител оценивается по предотвращению развития инфекции или симпто-

мов у инфицированных пациентов в течение месяца после введения REGN-COV-2 или плацебо. Все участники испытания будут контролироваться на предмет безопасности в течение семи месяцев после окончания испытания [72].

Препараты к липидам и холестерину

Еще одной стратегией терапии коронавирусной инфекции может быть использование препаратов, связывающихся с липидной оболочкой вирусов. Например, циклодекстрин и стеролы снижают инфекционность коронавирусов путем ингибирования вирус-липид-зависимого прикрепления к клеткам-мишеням организма-хозяина [81].

Препараты к рецептору эстрогена

Установлено, что сверхэкспрессия рецептора эстрогена ESR1 ингибирует репликацию вируса [82]. Нестероидные ингибиторы эстрогеновых рецепторов (торемифен) могут эффективно блокировать вирусные инфекции, в том числе COVID-19 посредством дестабилизации гликопротеина вирусной мембраны и ингибирования связи вирусной оболочки с эндосомальной мембраной и, в конечном итоге, подавлять репликации вируса [83]. Торемифен также регулирует экспрессию RPL19, HNRNPA1, NPM1, EIF3I, EIF3F и EIF3E белков, участвующих в COVID-19-инфекции [84]. Следовательно, торемифен может быть потенциальным лекарственным средством для терапии COVID-19-инфекции [66].

Вакцины на основе вирусных белков

Эффективное сдерживание эпидемий коронавируса у сельскохозяйственных животных с помощью вакцин указывает на потенциальный успех вакцинации. S-белок рассматривается в качестве наиболее многообещающей мишени вакцин против коронавируса, а также как интраназальная вакцина против MERS-CoV [85]. Началу таких исследований способствовала разработка моделей на мелких животных, которые эффективно воспроизводят передачу MERS-CoV и симптомы заболевания человека [88]. В настоящее время разрабатываются разные варианты вакцин против SARS-CoV: векторные ДНК-вакцины, живые аттенуированные вакцины и вакцины против субъединицы S-белка MERS-CoV коронавируса человека [86]. Аденовирусная вакцина может эффективно индуцировать иммунный ответ на SARS-CoV-инфицированные T-клетки и на вирус-нейтрализующие антитела [87]. Оба иммунных ответа обеспечивают длительную защиту организма от вирусной инфекции. У выздоровевших пациентов с коронавирусной инфекцией ответы вирус-нейтрализующих антител снижа-

лись примерно через 6 лет, тогда как иммунные ответы на SARS-CoV-инфицированные Т-клетки сохранялись, что свидетельствует о том, что последние необходимы для длительного иммунитета [88, 89]. Кембриджская и Массачусетская биотехнологические компании ModernaInc (США) совместно с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) Национального института здравоохранения США разработали вакцину мРНК-1273 против COVID-19. Вакцина предназначена для доставки мРНК, кодирующей S-белок SARS-CoV-2 (S-2P), и вызывает сильный иммунный ответ. На третьей фазе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования на 30000 взрослых добровольцах в 89 клинических центрах США показано, что данная вакцина безопасна и иммуногенна, т.е. способна индуцировать выработку высокого титра антител, нейтрализующих вирус. Предполагается развитие иммунного ответа и предотвращение симптоматических проявлений COVID-19 после двукратной вакцинации [90, 91]. В России на базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко на 76 добровольцах проводятся клинические испытания безопасности и переносимости двух вакцин – соответственно “Гам-КОВИД-Вак” и “Гам-КОВИД-Вак Лио”. Сообщается, что российская вакцина против SARS-CoV-2 вызывает иммунный ответ у 100% добровольцев и не обладает побочным действием [92]. Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (НИЦЭМ) создана вакцина “Спутник-V”, о чем 11 августа 2020 г. объявил Президент России В.В. Путин. В настоящее время завершаются ее клинические испытания на 40000 добровольцах. Центром “Вектор” создана вакцина “ЭпиВакКорона”, а в октябре 2020 г. она зарегистрирована в Минздраве России. Сейчас обе вакцины проходят пострегистрационные испытания. Центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН разрабатывает собственную вакцину против SARS-CoV-2, которая в данное время находится на стадии клинических испытаний [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть инфекции COVID-19 зависит от полиморфизма генома вируса и некоторых аллелей генома человека. Мутации в вирусных РНК-полимеразе (*ORF8*, 241C>T, S84L, 14408C>T, C251T), РНК-праймазе (P323L), S-белке (23403A>G, D614G), а также в структурных белках (N, E) повышают иммуногенность белков в отношении иммунного Т-клеточного ответа, что может быть ассоциировано с повышенной трансмиссивностью и тяжестью COVID-19-инфекции в странах

Европы. Мутации в генах ключевых вирусных белков меняют аффинность и специфичность таргентных препаратов, являясь молекулярной основой различий заболеваемости и смертности, а также реакции организма на противовирусные препараты или вакцины. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку с помощью трансмембранного рецептора, которым является белок ACE2. В свою очередь экспрессия гена *ACE2* варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической расы пациента и привычки курения. Корцепторами ACE2 для SARS-CoV-2 в тканях человека могут служить пептидазы ANPEP, DPP4 и ENPEP. Особенности экспрессии гена *ACE2* отчасти могут объяснять основные симптомы COVID-19-инфекции и ее ассоциацию с хроническими заболеваниями. Установлена ассоциация тяжести COVID-19-инфекции с локусами (*HLA-B*4601*), генами (*FcγRIIA*, *MBL*, *TMPRSS2*, *TNF-α*, *IL-6* и др.) и антигеном А групп крови человека. Таким образом, проведение генетического тестирования позволяет не только выявить COVID-19-инфекцию у пациентов, но и сформировать новые группы риска на основе как наличия тех или иных хронических заболеваний, так и генетической предрасположенности или по восприимчивости к инфицированию SARS-CoV-2, а также персонифицировать программы медицинской реабилитации.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Freund N. T., Roitburd-Berman A., Sui J. et al. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus // *Protein Eng. Des. Sel.* 2015. V. 28. № 12. P. 567–575. <https://doi.org/10.1093/protein/gzv052>
2. Mackay I. M., Arden K. E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission // *Virology* 2015. V. 12. P. 222. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0439-5>
3. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92. № 6. P. 595–601. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.
5. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7, М. 03.06.2020. М., 2020. 166 с.

6. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* 2020. V. 8. № 5. P. 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
7. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020. V. 8. № 4: e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
8. Shitao R.A.O., Alexandria L.A.U., Hon-Cheong S.O. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian Randomization analysis // *Diabetes Care.* 2020. V. 43. № 7. P. 1416–1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
9. Beatrijs L.P. Bloemers, van Furth A.M., Weijerman M.E. et al. Strengers and Louis J. Bont. Down Syndrome: A Novel Risk Factor for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis – A Prospective Birth-Cohort Study // *Pediatrics.* 2007. V. 120. № 4. P. e1076–e1081. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0788>
10. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) // *Stat-Pearls.* 2021. Apr 20. PMID: 32150360.
11. Ashour M.H., Elkhatib W.F., Rahman M.d.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks // *Pathogens.* 2020. V. 9. № 3. P. 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
12. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* 2005. V. 309. P. 1864–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>
13. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 525. № 1. P. 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
14. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antiviral. Res.* 2020. V. 176. P. 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
15. Schidtko P. SARS-CoV-2 – part 2 – From the viral genome to protein structures. MARCH 27, 2020. <https://www.discngine.com/blog?author=52850d39e4b0b817d0c61ff9>
16. Li C.K., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 8. P. 5490–5500. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
17. He R., Leeson A., Ballantine M. et al. Characterization of protein–protein interactions between the nucleocapsid protein and membrane protein of the SARS coronavirus // *Virus Res.* 2004. V. 105. № 2. P. 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.05.002>
18. Tang X., Wu C., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 // *Nat. Science Rev.* 2020. V. 7. № 6. P. 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
19. MacLean O.A., Orton R., Singer J.B., Robertson D.L. Response to “On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2”. <https://virological.org/t/response-to-on-the-origin-and-continuing-evolution-of-sars-cov-2/418>
20. Koyama T., Parida L., Platt D.E. Variant analysis of COVID-19 genomes // *Bull. World Health Organ.* 2020. V. 98. № 7. P. 495–504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>
21. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications // *Genomics.* 2020. V. 112. № 5. P. 3588–3596. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.04.016>
22. teVelthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Snijder E.J. The SARS-coronavirus nsp7+ nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. № 4. P. 1737–1747. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr89>
23. Pfeiffer J.K., Kirkegaard K. A single mutation in poliovirus RNA-dependent RNA polymerase confers resistance to mutagenic nucleotide analogs via increased fidelity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 12. P. 7289–7294. <https://doi.org/10.1073/pnas.1232294100>
24. Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles // *mBio.* 2013. V. 4. № 4. P. e00524-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00524-13>
25. Follis K.E., York J., Nunberg J.H. Furin cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein enhances cell–cell fusion but does not affect virion entry // *Virology.* 2006. V. 350. № 2. P. 358–369. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.02.003>
26. Weise E. 8 strains of the coronavirus are circling the globe. Here’s what clues they’re giving scientists. USA TODAY. <https://www.usatoday.com/story/news/nation/2020/03/27/scientists-track-coronavirus-strains-mutation/5080571002/>.
27. Vankadari N. Overwhelming mutations or SNPs of SARS-CoV-2: A point of caution // *Gene.* 2020. V. 752. P. 144792. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144792>
28. Zhu Z., Liu G., Meng K. et al. Rapid spread of mutant alleles in worldwide COVID-19 strains revealed by genome-wide SNP analysis // *Virology Bioinformatics.* 2021. V. 13. No 2 :evab015. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-23205/v1>
29. Denison M. The attenuated MHV virus exhibited reduced replication in mice at day five following intracerebral inoculation // *Patent US20060039926.* 2006.
30. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* 2005. V. 309. P. 1864–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>
31. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science.* 2020. V. 367. P. 1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

32. Miller L.E., Bhattacharyya R., Milleret A.L. Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with Covid-19: Systematic review with meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. V. 99. № 40: e22439. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022439>
33. Cao Y., Li L., Feng Z. et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations // *Cell Discov*. 2020. V. 6:11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
34. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV // *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
35. Li W., Zhang C., Sui J. et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2 // *EMBO J*. 2005. V. 24. № 8. P. 1634–1643. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>
36. Feng Z., Wang Y., Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from Red Queen effect to probiotics // *Preprints*. Posted. 10 March 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0161.v1>
37. Itoyama S., Keicho N., Hijikata M. et al. Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population // *Am. J. Med. Genet. A*. 2005. V. 136. № 1. P. 52–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30779>
38. Chen J., Jiang Q., Xia X. et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation // *Aging Cell*. 2020. V. 19. No 7: e13168. <https://doi.org/10.1111/accel.13168>
39. Shikov A.E., Barbitoff Y.A., Glotov A.S. et al. Analysis of the spectrum of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and severity of outcome // *Front. Genet*. 2020. V. 11:551220. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.551220>
40. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2020. V. 526. № 1. P. 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
41. 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. V. 12. № 11. P. 10087–10098. <https://doi.org/10.18632/aging.103415>
42. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD // *Inflamm. Bowel. Dis*. 2020. V. 26. № 6. P. 797–808. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa085>
43. Patarčić I., Gelemanović A., Kirin M. et al. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis // *Sci. Rep*. 2015. V. 5: 16119. <https://doi.org/10.1038/srep16119>
44. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed // *The Lancet*. 2020. V. 395. P. 1407–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
45. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression // *Med. Mal. Infect*. 2020. V.50. № 4. P. 382–383. <https://doi.org/10.101>
46. Aziz M., Fatima R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis // *J. Med. Virol*. 2020. V. 92. No 11. P. 2283–2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
47. Zhu J., Pang J., Ji P. et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis // *J. Med. Virol*. 2021. V. 93. No 1. P. 35–37. <https://doi.org/10.1002/jmv.26085>
48. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients // *Clin. Infect. Dis*. 2020. V. 71. No 8. P. 1937–1942. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
49. Wang S., Wei M., Han Y. et al. Roles of TNF-alpha gene polymorphisms in the occurrence and progress of SARS-Cov infection: a case-control study // *BMC Infect. Dis*. 2008. V. 29. № 8:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-27>
50. Chen W.J., Yang J.Y., Lin J.H. et al. Nasopharyngeal shedding of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus is associated with genetic polymorphisms // *Clin. Infect. Dis*. 2006. V. 42. № 11. P. 1561–1569.
51. Tu X., Chong W.P., Zhai Y. et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Infect*. 2015. V. 71. № 1. P. 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.03.006>
52. Zhang H., Zhou G., Zhi L. et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Infect. Dis*. 2005. V. 192. № 8. P. 1355–1361. <https://doi.org/10.1086/491479>
53. Ng M.W., Zhou G., Chong W.P. et al. The association of RANTES polymorphism with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong and Beijing Chinese // *BMC Infect. Dis*. 2007. V. 7: 50.
54. Wu B.-B., Gu D.-Z., Yu J.-N. et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis // *Infect. Genet. Evol*. 2020. V. 84:104485. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104485>
55. Guillon P., Clément M., Sébille V. et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies // *Glycobiology*. 2008. V.18. № 12. P. 1085–1093. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093>
56. Lin M., Tseng H.K., Trejaut J.A. et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *BMC Med. Genet*. 2003. V. 4:9.

57. *Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al.* The severe Covid-19 GWAS group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure // *The New England J. Med.* 2020. V. 383. No 16. P. 1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
58. *Yuan F.F., Tanner J., Chan P.K. et al.* Influence of Fc-gammaRIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome // *Tissue Antigens.* 2005. V. 66. № 4. P. 291–296. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x>
59. *Yuan F.F., Boehm I., Chan P.K. et al.* High prevalence of the CD14-159CC genotype in patients infected with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus // *Clin. Vaccine Immunol.* 2007. V. 14. № 12. P. 1644–1645. <https://doi.org/10.1128/CVI.00100-07>
60. *Bourebaba L., Marycz K.* Pathophysiological implication of fetuin-A glycoprotein in the development of metabolic disorders: a concise review // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. № 12. P. 2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>
61. *Zhu X., Wang Y., Zhang H. et al.* Genetic variation of the human α -2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 8: e23730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023730>
62. *Chan K.Y., Ching J.C., Xu M.S. et al.* Association of ICAM3 genetic variant with severe acute respiratory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2007. V. 196. № 2. P. 271–280.
63. *Debnath M., Banerjee M., Berk M.* Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // *FASEB J.* 2020. V. 34. No 7. P. 8787–8795. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>
64. *Zhang L., Lin D., Sun X. et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors // *Science.* 2020. V. 368. P. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
65. *Chen Y.W., Yiu C.B., Wong K.Y.* Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: Virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates // *F1000Res.* 2020. V. 9:129. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
66. *Zhou J., Fang L., Yang Z. et al.* Identification of novel proteolytically inactive mutations in coronavirus 3C-like protease using a combined approach // *FASEB J.* 2019. V. 33. № 12. P. 14575–14587. <https://doi.org/10.1096/fj.201901624RR>
67. *Vankadari N., Wilce J.A.* Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: Glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. V. 9. № 1. P. 601–604. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
68. *Pak J.E., Sharon C., Satkunarajah M. et al.* Structural insights into immune recognition of the severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein receptor binding domain // *J. Mol. Biol.* 2009. V. 388. № 4. P. 815–823. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.03.042>
69. *Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. V. 181. № 2. P. 281–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
70. *Zhou Y., Hou Y., Shen J. et al.* Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 // *Cell Discov.* 2020. V. 6:14. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>
71. *Hong M., Li W., Wang L. et al.* Identification of a novel transcriptional repressor (HEPIS) that interacts with nsp-10 of SARS coronavirus // *Viral. Immunol.* 2008. V. 21. № 2. P. 153–162. <https://doi.org/10.1089/vim.2007.0108>
72. Study assessing the efficacy and safety of anti-spike SARS CoV-2 monoclonal antibodies for prevention of SARS CoV-2 infection asymptomatic in healthy adults who are household contacts to an individual with a positive SARS-CoV-2 RT-PCR assay. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318>. Data assess: 19.08.2020.
73. *Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV // *Nat. Commun.* 2020. V. 11: 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
74. *Maxmen A.* More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments // *Nature.* 2020. V. 578. P. 347–348. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00444-3>
75. *Guo D.* Old weapon for new enemy: drug repurposing for treatment of newly emerging viral diseases // *Virol. Sin.* 2020. V. 35. № 3. P. 253–255. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00204-7>
76. *Wang M., Cao R., Zhang L. et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res.* 2020. V. 30. № 3. P. 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
77. *Kadam R.U., Wilson I.A.* Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 2. P. 206–214. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617020114>
78. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol against Novel Coronavirus Infection (ELACOI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>.
79. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* V. 181. No 2. P. 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
80. *De Witt B.J., Garrison E.A., Champion H.C., Kadowitz P.J.* L-163,491 is a partial angiotensin AT(1) receptor agonist in the hindquarters vascular bed of the cat // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 404. № 1–2. P. 213–219. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00612-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00612-9)
81. *Baglivo M., Baronio M., Natalini G. et al.* Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: A possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? // *Acta Biomed.* 2020. V. 91. № 1. P. 161–164. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9402>
82. *Lasso G., Mayer S.V., Winkelmann E.R. et al.* A structure-informed atlas of human-virus interactions // *Cell.* 2019. V. 178. № 6. P. 1526–1541.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.005>

83. Zhao Y., Ren J., Harlos K. et al. Toremifene interacts with and destabilizes the Ebola virus glycoprotein // *Nature*. 2016. V. 535. P. 169–172. <https://doi.org/10.1038/nature18615>
84. V'kovski P., Gerber M., Kelly J. et al. Determination of host proteins composing the microenvironment of coronavirus replicase complexes by proximity-labeling // *Elife*. 2019. V. 8:e42037. <https://doi.org/10.7554/eLife.42037>
85. Ma C., Wang L., Tao X. et al. Searching for an ideal vaccine candidate among different MERS coronavirus receptor-binding fragments—The importance of immunofocusing in subunit vaccine design // *Vaccine*. 2014. V. 32. № 46. P. 6170–6176. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.086>
86. Schindewolf C., Menachery V.D. Middle east respiratory syndrome vaccine candidates: cautious optimism // *Viruses*. 2019. V. 11. № 1: 74. <https://doi.org/10.3390/v11010074>
87. Gao W., Tamin A., Soloff A. et al. Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys // *Lancet*. 2003. V. 362. P. 1895–1896. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14962-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14962-8)
88. Zumla A., Azhar E.I., Arabi Y. et al. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections // *Int. J. Infect. Dis.* 2015. V. 40. P. 71–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.09.005>
89. Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: A systematic review // *Indian J. Pharmacol.* 2020. V. 52. № 1. P. 56–65. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
90. Phase 3 clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins. Multi-site trial to test candidate developed by Moderna and NIH. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>.
91. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupael N.G. et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report // *New Engl. J. Med.* 2020. NEJMoa2022483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
92. РБК: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5f07c7e49a79474e5e57c745>. Дата обращения 31.07.2020.
93. РБК: <https://www.rbc.ru/society/14/10/2020/5f86e589a79471be7f80074>. Дата обращения 03.11.2020.
94. Ching J.C., Chan K.Y., Lee E.H. et al. Significance of the myxovirus resistance A (MxA) gene –123C>a single-nucleotide polymorphism in suppressed interferon beta induction of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Infect. Dis.* 2010. V. 201. № 12. P. 1899–1908. <https://doi.org/10.1086/652799>
95. He J., Feng D., de Vlas S.J. et al. Association of SARS susceptibility with single nucleic acid polymorphisms of OAS1 and MxA genes: a case-control study // *BMC Infect. Dis.* 2006. V. 6. № 6:106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-106>
96. Vijgen L., Keyaerts E., Zlateva K., Van Ranst M. Identification of six new polymorphisms in the human coronavirus 229E receptor gene (aminopeptidase N/CD13) // *Int. J. Infect. Dis.* 2004. V. 8. № 4. P. 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.03.004>
97. Wang S., Wei M., Han Y. et al. Roles of TNF-alpha gene polymorphisms in the occurrence and progress of SARS-Cov infection: a case-control study // *BMC Infect. Dis.* 2008. V. 8:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-27>
98. Lu C., Gam R., Pandurangan A.P., Gough J. Genetic risk factors for death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank // *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20144592>

Genetic Risk Factors for the Development of Coronaviral COVID-19 Infection

O. S. Glotov^{a, b, *}, A. N. Chernov^a, S. G. Scherbak^{a, c}, and V. S. Baranov^b

^aCity Hospital № 40, Sestroretsk, Saint Petersburg, 197706 Russia

^bOtt Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, 199034 Russia

^cSaint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: olgotov@mail.ru

The new coronavirus infection COVID-19 spread worldwide over 215 countries and caused tens of millions of infections and more than million of deaths. In the midst of COVID-19 infection, it is extremely important to combat this pandemic to identify new protein and gene targets that may turn out to be highly sensitive and specific diagnostic and prognostic markers of severity, outcome of the disease and individual genetic predisposition, useful for identification of new at risk patients, elaboration of genetically personalized programs for its medical rehabilitation and therapy. The transmissibility and severity of COVID-19 infection can be influenced by allelic variants of different human genes and loci (*ACE2*, *HLA-B*4601*, *FcγRIIA*, *MBL*, *TMPRSS2*, *TNF-α*, *IL6*, and also blood group A antigen, etc.) and these ones of the virus (*ORF8* RNA polymerase, RNA-primase *ORF6*, S-, N-, E-proteins). The mutations in viral proteins can change the affinity and specificity of their binding to targeted drugs, being the molecular basis of individual differences in the response to antiviral drugs or vaccines, as well as mortality and morbidity of COVID-19 infection. Data on the genetic variants of the coronavirus and human genomes, associated with an individual predisposition to an increased or decreased risk of transmissibility, severity and outcome of COVID-19 infection, are summarized. The targeted drugs and vaccines created for the treatment of COVID-19 infection are briefly considered.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, genes, polymorphisms, predisposition to coronavirus infection, COVID-19 medicines and vaccines.