



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.036>
УДК 575.174.015.3:575.175.852:[616.98:578.834.1]-036.1



Матиевская Н.В.¹ ✉, Кузнецова Е.В.¹, Морозик П.М.², Амелянович М.Д.²,
Кучерявая Д.А.², Горчакова О.В.¹, Красько Ю.П.³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Генетические факторы, ассоциированные с исходами SARS-CoV-2-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Работа поддержана грантом БРФФИ № M21КОВИД-036 от 01.02.2021.

Подана: 05.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: natamati@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Установить ассоциацию вариантов ряда генов ренин-ангиотензиновой системы и гена LZTFL1 с исходами SARS-CoV-2-инфекции.

Материалы и методы. В исследование было включено 206 пациентов, разделенных на 2 группы в зависимости от исхода COVID-19: 1-я группа – 18 пациентов с тяжелой формой COVID-19, у которых заболевание завершилось летальным исходом: возраст – Ме, ИКР – 71,5 (69,0; 76,8) года, мужчин – 5 (28%); 2-я группа – 188 пациентов, выписанных домой с улучшением состояния: возраст – Ме, ИКР – 60,0 (54,0; 69,0), мужчин – 91 (48%). Анализ полиморфных вариантов генов ACErs4646994, ACE2rs2074192 rs2285666 и rs413031713, LZTFL1rs10490770 осуществлялся с помощью качественной ПЦР с зондами TaqMan (Праймтех, Беларусь) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Дизайн праймеров осуществлялся с помощью банка данных GenBank. Определение полиморфных вариантов гена AGT и гена AGTR1 проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия), в соответствии с протоколами реакции фирмы-производителя (ООО НПФ «Литех», РФ).

Результаты. Риск неблагоприятного исхода COVID-19 повышен у носителей генотипов T/C и C/C гена LZTFL1 rs10490770 (OR=3,8, 95% CI 1,3–11,5, p=0,015); для носителей гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного A/A для локуса гена ACE2 rs2285666 (OR=3,5, 95% CI 1,1–11,1, p=0,026), а также носителей аллельной комбинации C-A по двум указанным генам (OR=6,1, 95% CI 1,7–21,5, p=0,005).

Прогностическая модель риска летального исхода при COVID-19 на основе генетических (LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666) и клинических (ожирение, диабет, артериальная гипертензия) факторов имеет высокую диагностическую значимость (AUC=82%) и специфичность (96%).

Заключение. Локусы генов LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666 потенциально могут являться ценным инструментом для прогнозирования клинического исхода COVID-19. Внедрение методики оценки предрасположенности к тяжелому

клиническому течению с неблагоприятным исходом SARS-CoV-2-инфекции в практику здравоохранения позволит сформировать группы риска таких пациентов, повысить эффективность их лечения и медицинской профилактики.

Ключевые слова: COVID-19, летальный исход, LZTFL1 rs10490770, ACE2 rs2285666, ренин-ангиотензиновая система

Matsiyenskaya N.¹ ✉, Kuzniatsova K.¹, Marozik P.², Ameliyanovich M.², Kucheryavaya D.², Gorchakova O.¹, Krasko Yu.³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Genetic Factors, Associated with Outcomes of SARS-CoV-2-infections

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 05.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To establish the association of genes involved in the renin-angiotensin system and the LZTFL1 gene with the outcomes of SARS CoV-2 infection.

Materials and methods. The study included 206 patients divided into 2 groups based on the outcome of COVID-19: group 1 – 18 patients with severe COVID-19, in whom the disease ended in death (age (Me, IQR – 71.5 (69.0; 76.8) years, men – 5 (28%); Group 2 – 188 patients discharged home with improvement in condition: age (Me, CRI – 60 (54.0; 69.0), men – 91 (48%). Polymorphic variants of the ACERs4646994, ACE2rs2074192 rs2285666 and rs413031713, LZTFL1rs10490770 genes were analyzed by quantitative PCR with TaqMan probes (Primetech, Belarus) on a CFX96 instrument (Bio-Rad, USA). Analysis of AGT and AGTR1 gene variants was carried out by real-time PCR on a Rotor Gene Q 5 plex HRM, QIAGEN, Germany, in accordance with the protocols of the reaction of the manufacturer's company LLC NPF "Litekh", Russian Federation.

Results. The risk of an unfavorable outcome of COVID-19 is increased in carriers of the T/C and C/C genotypes of the LZTFL1 rs10490770 gene (OR=3.8, 95% CI 1.3–11.5, p=0.015); for carriers of the heterozygous genotype G/A and homozygous A/A for the ACE2 gene locus rs2285666 (OR=3.5, 95% CI 1.1–11.1, p=0.026), and also carriers of the allelic combination C-A for the two indicated genes (OR=6.1, 95% CI 1.7–21.5, p=0.005).

A predictive model of the risk of death in COVID-19 based on genetic (LZTFL1 rs10490770 and ACE2 rs2285666) and clinical (obesity, diabetes, hypertension) factor indicators has a high diagnostic significance (AUC=82%) and specificity (96%).

Conclusions. The LZTFL1 rs10490770 and ACE2 rs2285666 gene loci have the potential to be a valuable tool for predicting the clinical outcome of COVID-19. The introduction of a

methodology for assessing predisposition to a severe clinical course with an unfavorable outcome of SARS-CoV-2 coronavirus infection into healthcare practice will allow us to form risk groups for such patients and increase the effectiveness of their treatment and medical prevention.

Keywords: COVID-19, lethal outcome, LZTFL1 rs10490770, ACE2 rs2285666, renin-angiotensin system

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время к доказанным факторам, оказывающим негативное влияние на течение и исход COVID-19, относят: пожилой возраст, мужской пол, наличие ряда сопутствующих патологий, развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений заболевания, изменение лабораторных анализов, характеризующих гипертворспалительную реакцию организма. К сопутствующей патологии, оказывающей наиболее неблагоприятное влияние на течение и исходы COVID-19, относят: сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ХОБЛ, злокачественные новообразования, цереброваскулярные заболевания, хроническую патологию почек, ожирение [1–4].

В процессе изучения SARS-CoV-2-инфекции все больше данных накапливается в пользу генетической детерминированности не только индивидуальной восприимчивости к инфицированию вирусом, но и тяжести течения и характера исходов заболевания. К настоящему времени установлены полиморфные варианты генов, которые ассоциированы с различными аспектами клинических проявлений COVID-19, такими как потребность в госпитализации, развитие дыхательной недостаточности, летального исхода. Многие гены, ассоциированные с тяжестью течения / исходом COVID-19, оказались вовлеченными в ключевые патофизиологические процессы, такие как проникновение вируса в клетки человека, формирование иммунной защиты, развитие воспалительных реакций [5].

Полногеномные исследования (GWAS) образцов ДНК пациентов позволили идентифицировать клинические фенотипы, связанные с восприимчивостью / тяжестью течения COVID-19. Первый идентифицированный GWAS локус – 3p21.31, связан с тяжестью течения COVID-19 и формированием дыхательной недостаточности [6]. Этот локус представлен кластером, включающим гены SLC6A20, LZTFL1, FYVE, FYCO1, а также гены хемокиновых рецепторов CCR9, CXCR6 и XCR1 [6, 7]. Значимость локуса 3p21.31 в прогнозировании тяжести COVID-19 также была в дальнейшем подтверждена в повторных полногеномных исследованиях. По результатам метаанализа были идентифицированы два важных сигнала в пределах указанного локуса, один связан с тяжестью течения (rs10490770), другой – с восприимчивостью к инфекции (ведущий вариант rs2271616) [8, 9]. Было установлено, что один из компонентов локуса 3p21.31 – ген SLC6A20, кодирующий белок – переносчик натрия, взаимодействует с ACE2 – клеточным рецептором для SARS-CoV-2. В связи с этим SLC6A20 был предложен в качестве гена, влияющего на восприимчивость (ведущий вариант – rs2271616) к вирусу SARS-CoV-2 [8, 10, 11].

Среди вероятных генетических маркеров, определяющих тяжесть течения и исход COVID-19, в настоящее время рассматриваются полиморфные локусы различных

генов, в том числе кодирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Полиморфный вариант в гене ACE2 приводит к изменению клеточной экспрессии и уровня ACE2 в сыворотке крови, влияет на взаимодействие s-белка SARS-CoV-2 и рецептора ACE2, способствуя облегчению или, наоборот, затруднению проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека [12]. С другой стороны, дисрегуляция функции РАС при COVID-19 является одной из причин развития жизнеугрожающих осложнений, неблагоприятного течения и исхода заболевания [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциации вариантов ряда генов ренин-ангиотензиновой системы и гена LZTFL1 с исходами SARS-CoV-2-инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 206 пациентов, которые проходили лечение на базе областной инфекционной клинической больницы г. Гродно в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г. Критериями включения были: наличие у пациента подтвержденной лабораторными методами COVID-19 в соответствии с действующими на момент исследования нормативными документами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь; возраст пациента старше 18 лет; подписание пациентом информированного согласия для участия в исследовании. Критериями исключения были: возраст пациента моложе 18 лет, отказ от участия в исследовании; беременность; наличие ВИЧ-инфекции или хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз; туберкулез легких или внутренних органов; эпилепсия с клонико-тоническими судорогами. Исследование было одобрено этическим комитетом Гродненской областной инфекционной клинической больницы.

Пациенты были разделены на 2 группы исследования, в зависимости от исхода COVID-19: 1-я группа – 18 пациентов с тяжелой формой COVID-19, у которых заболевание завершилось летальным исходом; 2-я группа – 188 пациентов, выписанных домой с улучшением состояния.

Для проведения молекулярно-генетических исследований осуществлялось генотипирование образцов ДНК 206 пациентов, выделенных из плазмы крови, полученной с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК методом фенольной экстракции (ДНК-Технология, РФ). Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически прибором SpectroStarNano (BMGLABTECH, Германия) при длине волны 260 нм / 280 нм. Анализ полиморфных вариантов генов ACE rs4646994, ACE2 rs2074192, rs2285666 и rs413031713, LZTFL1 rs10490770 осуществлялся с помощью качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с зондами TaqMan (Праймтех, Беларусь) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Дизайн праймеров осуществлялся с помощью банка аннотированных нуклеотидных последовательностей GenBank, в котором осуществлялся поиск последовательностей нуклеотидов указанных локусов. Полный объем реакции в пробирках для ПЦР составлял 10 мкл, включая 5 мкл iTaq Universal Probes Supermix (BioRad, США), 3,75 мкл воды milliQ, по 5 пмоль праймеров и зондов, 1 мкл геномной ДНК (15 нг). Реакцию проводили с начальной активацией при 95 °C в течение 10 мин., затем 40 циклов денатурации при 95 °C в течение 15 с.,

отжига и синтеза при 60 °C в течение 30 с. Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли, в целях контроля качества некоторые образцы, отобранные в случайном порядке, генотипировали повторно.

Определение полиморфных вариантов гена AGT (замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 704) и гена AGTR1 – замена аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1166, проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5plex HRM (QIAGEN, Германия), в соответствии с протоколами реакции фирмы-производителя компании ООО НПФ «Литех» (РФ) к указанным полиморфизмам. В результате замены нуклеотидной последовательности в гене AGT происходит замещение аминокислоты метионин на триптофан (Met235Thr) в позиции 235, замена в гене рецептора ангиотензина 1 приводит к изменению характера регуляции экспрессии данного гена.

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 (PBX) с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации исследуемых вариантов генов с риском тяжелого течения COVID-19 применяли коэффициент отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом, показывающий, во сколько раз выше вероятность иметь патологию при наличии определенного генотипа. Для оценки различий между количественными и качественными показателями исследуемых групп использовали линейную и логистическую регрессии соответственно. Оценку вероятности проводили с помощью точного теста Фишера. Логистическая регрессия также применялась для сравнения частот аллелей, генотипов и гаплотипов между исследуемыми группами. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР). Эффективность разработанной модели прогнозирования риска летального исхода при COVID-19 анализировали с помощью множественной логистической регрессии с построением ROC-кривой с использованием R пакета «pROC» (v. 1.16.2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические, клинические и лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в группах исследования представлены в табл. 1. В 1-й группе (с летальным исходом) все 18 пациентов были с тяжелой формой COVID-19, во 2-ю группу вошло 83 пациента (44,1% от общего числа) с тяжелой формой заболевания, остальные – со средней и легкой степенью тяжести.

Несмотря на превалирование женщин среди умерших пациентов, достоверных различий по полу в исследуемых группах не установлено. Закономерно, что среди умерших пациентов чаще отмечена такая фоновая (сопутствующая) патология, как: различные нарушения сердечного ритма (фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые экстрасистолы), хронические заболевания легких (ХОБЛ), хронические заболевания почек, ИБС, атеросклероз аорты. Все пациенты 1-й группы лечились в ОРИТ, они значительно чаще нуждались в оксигенотерапии, в том числе в проведении инвазивной и неинвазивной вентиляции легких. Продолжительность госпитализации была больше в группе умерших пациентов, у них отмечены значительно более высокие показатели таких маркеров воспаления, как СРБ и интерлейкин-6.

Таблица 1
Клинико-демографические и лабораторные данные пациентов в группах исследования
Table 1
Clinical, demographical and laboratory data of the patients in the studied groups

Показатель	1-я группа, n=18	2-я группа, n=188	Значение p
Возраст, лет	71,5 (69,0; 76,8)	60,0 (54,0; 69,0)	0,0014
Мужской пол, n (%)	5 (28%)	91 (48%)	–
Женский пол, n (%)	13 (72%)	97 (52%)	–
Койко-день, дней	22,0 (18,0; 27,0)	14,0 (11,0; 19,0)	0,015
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (83,3%)	154 (81,9%)	0,92
Хронические заболевания легких, n (%)	4 (22,2%)	9 (4,7%)	0,11
Хронические заболевания почек, n (%)	14 (77,8%)	39 (20,7%)	0,000026
ИБС, n (%)	15 (83,3%)	113 (60,0%)	0,00013
Сахарный диабет, n (%)	5 (27,8%)	46 (24,5%)	0,83
ИзМТ ¹ , n (%)	15 (83%)	160 (85%)	0,68
ИВЛ/НИВЛ ² , n (%)	13 (72%)	16 (9%)	<0,01
IL-6 (пг/мл)	45,0 (12,4; 85,3)	17,3 (9,8; 45,6)	0,26
СРБ (мг/л)	90,4 (49,6; 131,5)	44,0 (17,4; 83,9)	0,046

Примечания: U-критерий Манна – Уитни, ¹ ИзМТ – избыточная масса тела, ² ИВЛ/НИВЛ – инвазивная вентиляция легких / неинвазивная вентиляция легких.

В то же время пациенты в группах не различались по частоте АГ, СД, ИзМТ. Предожирение было диагностировано у 3 (17%) пациентов в 1-й группе и у 63 (34%) – во 2-й, $p>0,05$; ожирение 1-й степени – у 5 (27%) в 1-й группе и 53 (28%) – во 2-й, $p>0,05$; ожирение 2-й степени – в 3 (17%) и 24 (13%) случаях соответственно, $p>0,05$; ожирение 3-й степени – в 4 (22%) и 20 (11%) случаях соответственно, $p>0,05$.

В работе был проведен анализ ассоциации генетических локусов ACE I/D rs4646994, LZTFL1 rs10490770, ACE2 rs2074192, rs2285666 и rs413031713 с исходом заболевания с коррекцией по клиническим данным, чтобы свести к минимуму влияние таких факторов, как ИзМТ, сахарный диабет и другие, на исходы заболевания. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Результаты, представленные на рис. 1, позволили идентифицировать 2 генетических маркера, статистически значимо ассоциированных с летальным исходом коронавирусной инфекции: LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666.

Для локуса LZTFL1 rs10490770 показано, что для носителей генотипов T/C и C/C повышен риск летального исхода ($OR=3,8$, 95% CI 1,3–11,5, $p=0,015$). В данном случае применяли рецессивную модель наследования, поскольку частота минорного генотипа составила менее 10% в когорте. Частота встречаемости этих генотипов в группе пациентов с летальным исходом была статистически значимо выше по сравнению с группой выздоровевших пациентов. Стоит отметить, что для носителей генотипа T/T варианта LZTFL1 rs10490770 выявлена ассоциация со сниженным риском тяжелого состояния при COVID-19 ($OR=0,40$, 95% CI 0,20–0,75, $p=0,003$). При этом для носителей генотипов C/C и T/C характерен значительно повышенный риск тяжелого течения заболевания ($OR=2,56$, 95% CI 1,3–5,03, $p=0,003$).

Схожая ассоциация выявлена и для генетического маркера ACE2 rs2285666 – в 1-й группе пациентов частота встречаемости генотипов G/A (33,3%) и A/A (27,8%)

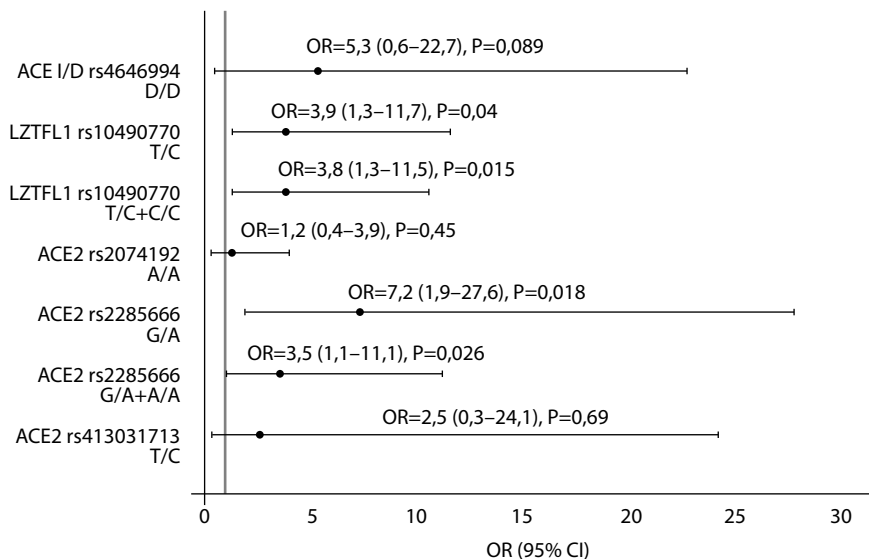


Рис. 1. Анализ ассоциации вариантов ACE I/D rs4646994, LZTFL1 rs10490770, ACE2 rs2074192, rs2285666 и rs413031713 с исходом COVID-19
Fig. 1. Analysis associations of variants ACE I/D rs4646994, LZTFL1 rs10490770, ACE2 rs2074192, rs2285666 and rs413031713 with COVID-19 outcome

статистически значимо выше по сравнению со 2-й группой (11,8% и 18,7% соответственно). При использовании рецессивной модели наследования показано, что для носителей гетерозиготного генотипа G/A или гомозиготного A/A риск летального исхода существенно выше по сравнению с носителями референсного генотипа G/G (OR=3,5, 95% CI 1,1–11,1, p=0,026, рис. 2).

Для остальных анализируемых локусов не было выявлено статистически достоверной ассоциации с исходом заболевания.

Для увеличения статистической мощности исследования был проведен анализ аллельных комбинаций для локусов LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666, для которых была показана статистически значимая ассоциация с исходом COVID-19 в исследовании распределения генотипов отдельных генов (табл. 2).

Таблица 2
Ассоциация аллельных комбинаций локусов LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666 с исходом COVID-19
Table 2
Allelic combinations associations of LZTFL1 rs10490770 and ACE2 rs2285666 genes with outcome of COVID-19

Аллельная комбинация	Частота, %		OR (95% CI)	p
	Летальный исход, n=18	Выздоровление, n=188		
T-G	50,4	65,5	1,0	–
T-A	21,8	19,6	0,8 (0,3–2,2)	0,69
C-G	10,7	9,9	1,3 (0,4–4,7)	0,67
C-A	17,1	5,0	6,1 (1,7–21,5)	0,005

Комплексный анализ по двум локусам LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666 позволил сформировать 4 аллельные комбинации, частота встречаемости которых в исследуемой группе составила более 5% (табл. 2). Наиболее распространенной аллельной комбинацией была T-G, общая частота которой составила 64,2% в объединенной когорте.

Частота комбинации C-A (общая частота 6,1%) была значительно выше в группе пациентов с летальным исходом коронавирусной инфекции (17,1%) по сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом заболевания (5,0%). Для носителей аллельной комбинации C-A по вариантам LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666 риск летального исхода был существенно выше по сравнению с носителями референсной (наиболее распространенной) аллельной комбинации T-G (OR=6,1, 95% CI 1,7–21,5, $p=0,005$, табл. 2). Статистически достоверной ассоциации для аллельных комбинаций T-A и C-G выявлено не было ($p>0,05$).

При оценке диагностической значимости установленных генетических маркеров в прогнозировании летального исхода при COVID-19 с использованием ROC-анализа были получены средний диагностический уровень (AUC=63%) и низкая специфичность. В связи с этим в прогностическую модель в дополнение к указанным выше генетическим маркерам был включен такой клинический фактор: наличие у пациента хотя бы одного из таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ИзМТ, АГ. ROC-анализ информативности прогностической модели с учетом клинико-генетических факторов представлен на рис. 2.

Разработанная прогностическая модель на основе генетических (LZTFL1 и ACE2 rs2285666) и клинических (ожирение, диабет, артериальная гипертензия)

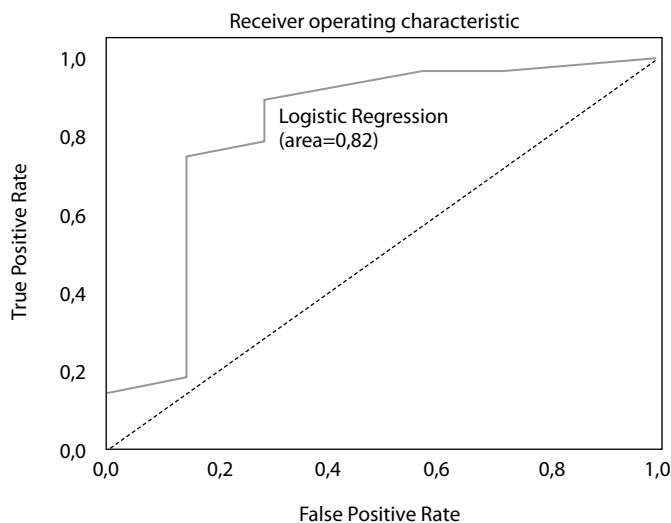


Рис. 2. ROC-анализ информативности прогностической модели оценки риска летального исхода при коронавирусной инфекции, рассчитанный на основании вклада исследованных генетических маркеров и клинических факторов

Fig. 2. ROC analysis of the informativeness of the prognostic model for assessing the risk of lethal outcome in coronavirus infection, calculated on the basis of the contribution of the studied genetic markers and clinical factors



Таблица 3
Распределение частот генотипов по вариантам AGT rs699 и AGTR rs5186 среди пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от исхода
Table 3
Distribution of genotype frequencies for AGT rs699 and AGTR rs5186 variants among patients with coronavirus infection depending on outcome

Полиморфный вариант	Генотип	Летальный исход, n=18	Выздоровление, n=188	OR (95% CI)	Значение p
AGT rs699	T/T	22,2	23,8	1	0,59
	T/C	61,1	50,0	1,6 (0,6–4,3)	
	C/C	16,7	26,2	0,6 (0,2–2,0)	
AGTR rs5186	A/A	55,6	44,0	1,00	0,61
	A/C	38,9	46,4	0,7 (0,2–1,8)	
	C/C	5,5	9,5	0,5 (0,1–3,9)	

показателей имела высокую диагностическую значимость (AUC=82%) и специфичность (96%). Таким образом, комплексная прогностическая модель, включающая как генетические, так и клинические факторы, обладает наилучшей диагностической эффективностью.

Дальнейший анализ ассоциации локусов генов, кодирующих компоненты PAC – AGT rs699 и AGTR rs5186, с исходом заболевания представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, не установлено статистически значимых ассоциаций локусов генов AGT rs699 и AGTR rs5186 с исходом заболевания.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Локусы генов LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666, а также их аллельные комбинации являются информативными маркерами для прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19. Повышенный риск летального исхода установлен: для носителей генотипов T/C и C/C по локусу LZTFL1 rs10490770 (OR=3,8, 95% CI 1,3–11,5, p=0,015); для носителей гетерозиготного генотипа G/A или гомозиготного A/A по локусу ACE2 rs2285666 риск летального исхода (OR=3,5, 95% CI 1,1–11,1, p=0,026); для носителей аллельной комбинации C-A по двум локусам LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666 риск летального исхода многократно возрастает (OR=6,1, 95% CI 1,7–21,5, p=0,005).

Прогностическая модель риска летального исхода при COVID-19 на основе генетических (LZTFL1 rs10490770 и ACE2 rs2285666) и клинических (ожирение, диабет, артериальная гипертензия) факторов имеет высокую диагностическую значимость (AUC=82%) и специфичность (96%).

Внедрение методики оценки предрасположенности к тяжелому клиническому течению с неблагоприятным исходом SARS-CoV-2-инфекции в практику здравоохранения позволит сформировать группы риска таких пациентов, повысить эффективность их лечения и медицинской профилактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korostovtseva L., Rotar O., Konradi A. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. Available at: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132> (in Russian)
2. Elkina A., Akimova N., Shvarts Yu. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(15):4143. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4143> (in Russian)
3. Vikulova O., Zuraeva Z., Nikankina L., Shestakova M. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):242–249. (in Russian)
4. Gomez J. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 2020;762. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>
5. Ellinghaus D. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522–34.
6. Nakanishi T. et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *medRxiv*. 2021. 2021.03.07.21252875. Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252875>
7. Horowitz J.E. et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nat. Genet.* 2022;54(iss. 4):382–392. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01006-7>
8. Balanovskaya E. *Genogeography in Russia and the world of snp- markers of the lztfl1 gene associated with the severe course of COVID-19*. 2022;5:31–40. Available at: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.047>
9. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600:472–477. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
10. Mir M.M. et al. 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. *J. Pers. Med.* 2021;11(iss. 11). Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm11111098>
11. Vuille-dit-Bille R.N., Camargo S.M., Emmenegger L., Sasse T., Kummer E., Jando J. et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693–705.
12. Hubacek J.A. et al. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors. *Clin. Chim. Acta*. 2021;519:206–209. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.024>