

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

### ВАРИАНТЫ rs11385942 И rs657152 НЕ АССОЦИИРУЮТСЯ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДАМИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ФАВИПИРАВИРОМ И РЕМДЕСИВИРОМ

#### РЕЗЮМЕ

Абдуллаев Ш.П.<sup>1</sup>,  
Денисенко Н.П.<sup>1</sup>,  
Темирбулатов И.И.<sup>1</sup>,  
Качанова А.А.<sup>1</sup>,  
Тучкова С.Н.<sup>1</sup>,  
Михайленко Е.В.<sup>2</sup>,  
Крюков А.В.<sup>1</sup>,  
Валиев Т.Т.<sup>1</sup>,  
Мирзаев К.Б.<sup>1</sup>,  
Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Абдуллаев Шерзод Пардабоевич,  
e-mail: abdullaevsp@gmail.com

**Обоснование.** В научной литературе появляется всё больше данных о различиях в чувствительности и восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, которые проявляются у пациентов в диапазоне от бессимптомного течения заболевания до тяжёлой дыхательной недостаточности и необходимости длительной искусственной вентиляции лёгких. Основные причины этого спектра клинических проявлений остаются неясными. Определение факторов риска, способных вызвать такую вариацию клинических симптомов, важно для выявления наиболее восприимчивых групп населения с наибольшим риском. Это должно помочь улучшить меры профилактики, сократить количество госпитализаций и снизить смертность от заболевания. Ранее для генетических маркеров rs11385942 G>GA и rs657152 A>C была показана связь с тяжестью течения COVID-19.

**Цель работы.** Оценить вклад носительства полиморфных маркеров rs11385942 G>GA и rs657152 A>C на показатели тяжести течения COVID-19 у пациентов, получавших этиотропную терапию.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 240 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ» с диагнозом COVID-19, получавших этиотропную терапию фавипиравиром или ремдесивиром. У всех пациентов определялось носительство вариантов rs11385942 G>GA и rs657152 A>C. Сравнивались длительность стационарного лечения, частота перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота наступления клинических исходов (выписан или смерть) между носителями аллельных вариантов изучаемых генетических маркеров.

**Результаты.** Не было выявлено статистически значимых ассоциаций носительства различных вариантов rs11385942 G>GA и rs657152 A>C с длительностью госпитализации пациентов, частотой перевода пациентов в ОРИТ и наступлением того или иного исхода.

**Заключение.** Носительство вариантов rs11385942 G>GA и rs657152 A>C не определяло показатели тяжести течения и вид клинических исходов у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** восприимчивость к COVID-19, тяжесть течения COVID-19, этиотропная терапия COVID-19, фавипиравир, ремдесивир, rs11385942, rs657152, полиморфизмы

**Для цитирования:** Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Темирбулатов И.И., Качанова А.А., Тучкова С.Н., Михайленко Е.В., Крюков А.В., Валиев Т.Т., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Варианты rs11385942 и rs657152 не ассоциируются с тяжестью течения и исходами COVID-19 у пациентов, получавших терапию фавипиравиром и ремдесивиром. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 23-30. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.3

Статья поступила: 15.09.2023

Статья принята: 20.12.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

## THE rs11385942 AND rs657152 VARIANTS ARE NOT ASSOCIATED WITH COVID-19 SEVERITY AND OUTCOMES IN PATIENTS TREATED WITH FAVIPIRAVIR AND REMDESIVIR

Abdullaev Sh.P.<sup>1</sup>,  
Denisenko N.P.<sup>1</sup>,  
Temirbulatov I.I.<sup>1</sup>,  
Kachanova A.A.<sup>1</sup>,  
Tuchkova S.N.<sup>1</sup>,  
Mikhaylenko E.V.<sup>2</sup>,  
Kryukov A.V.<sup>1</sup>,  
Valiev T.T.<sup>1</sup>,  
Mirzaev K.B.<sup>1</sup>,  
Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
(Barrikadnaya str. 2/1, building 1,  
Moscow 125993, Russian Federation)

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
(Trubetskaya str. 8, building 2,  
Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:  
Sherzod P. Abdullaev,  
e-mail: abdullaevsp@gmail.com

### ABSTRACT

**Background.** There is a mounting evidence in the scientific literature that susceptibility to SARS-CoV-2 infection could vary. The severity of COVID-19 symptoms can range from asymptomatic to severe respiratory failure, requiring prolonged artificial ventilation. The underlying causes of this range of clinical manifestations remain unclear. Identification of the risk factors that may cause this variation in clinical symptoms is important for identifying the most susceptible populations at highest risk. This should help improve prevention measures, reduce hospitalizations, and decrease the mortality rate of the disease. Previously, an association has been found between the severity of COVID-19 and the genetic markers rs11385942 G>GA and rs657152 A>C.

**The aim.** To assess the impact of carrying polymorphic markers rs11385942 G>GA and rs657152 A>C on the severity of COVID-19 in patients undergoing specific therapy. **Materials and methods.** A total of 240 patients hospitalized with a coronavirus infection were included in the study. All patients received therapy with favipiravir or remdesivir. The presence of the rs11385942 G>GA and rs657152 A>C variants was determined in all patients. The study compared the length of hospital stays, frequency of patient transfers to the intensive care unit (ICU), and frequency of clinical outcomes (recovery or death) among carriers of allelic variants of the markers under investigation.

**Results.** There were no significant associations between the carriage of variants rs11385942 G>GA and rs657152 A>C and the duration of patients' hospitalization, frequency of patient transfers to the ICU, and patient outcomes.

**Conclusion.** The carriage of rs11385942 G>GA and rs657152 A>C variants did not affect the severity or type of clinical outcomes in patients with COVID-19.

**Key words:** sensitivity to COVID-19, severity of COVID-19, COVID-19 etiotropic therapy, favipiravir, remdesivir, rs11385942, rs657152, polymorphisms

Received: 15.09.2023  
Accepted: 20.12.2023  
Published: 29.12.2023

**For citation:** Abdullaev Sh.P., Denisenko N.P., Temirbulatov I.I., Kachanova A.A., Tuchkova S.N., Mikhaylenko E.V., Kryukov A.V., Valiev T.T., Mirzaev K.B., Sychev D.A. The rs11385942 and rs657152 variants are not associated with COVID-19 severity and outcomes in patients treated with favipiravir and remdesivir. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 23-30. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.3

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на систему здравоохранения практически всех стран мира. Опыт преодоления кризиса COVID-19 выявил множество недостатков в организации медицинской службы и лекарственного обеспечения населения. На первоначальном этапе борьбы с заболеванием научным сообществом были изучены возможности применения уже известных лекарственных препаратов. Так, уже весной 2020 г. в качестве препаратов для лечения для COVID-19 были предложены фавипиравир и ремдесивир [1, 2]. Оба препарата отнесены к группе препаратов для этиотропной терапии COVID-19 и сохраняют свою актуальность, согласно последней версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [3].

В научной литературе появляется больше данных о различиях в чувствительности и восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, проявляющихся у пациентов в диапазоне от бессимптомного течения заболевания до тяжёлой дыхательной недостаточности и необходимости длительной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [4]. Основные причины этого спектра клинических исходов остаются неясными. Определение факторов риска, например генетических, клинико-демографических, экологических и возможных других, способных вызвать такую вариацию клинических симптомов, важно для выявления наиболее восприимчивых групп населения с наибольшим риском. Это должно позволить защитить их от инфекции, сократить количество госпитализаций и снизить смертность.

Ранее группой учёных было предположено, что тяжесть течения COVID-19 может в том числе быть детерминирована генетическим профилем пациентов. В работе D. Ellinghaus и соавт. (2020) были выявлены ассоциации носительства аллельных вариантов маркеров *rs11385942 G>GA* в локусе 3p21.31 и *rs657152 C>A* в локусе 9q34.2 с тяжёлыми формами дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [5]: GWAS-исследование показывало, что сигнал в локусе 3p21.31 охватывал гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCR*, тогда как сигнал ассоциации в локусе 9q34.2 совпал с локусом группы крови ABO. По этим результатам авторы делали заключение о возможной роли кластеров генов 3p21.31 и группы крови ABO как предиктора восприимчивости COVID-19 у пациентов с дыхательной недостаточностью [5]. Вопрос о влиянии носительства этих маркеров на эффективность терапии пациентов с COVID-19 ранее не изучался.

С учётом вышеперечисленного **целью представленной работы** стала сравнительная оценка распределения носительства аллельных вариантов *rs11385942 G>GA* и *rs657152* в группах пациентов с COVID-19, различающихся по длительности нахождения на стационарном лечении, частоте перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и клиническим исходам лечения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ» и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 15 от 16.10.2021). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

### Характеристика выборки

Авторами выполнено проспективное наблюдательное открытое исследование. Исследование проводили с ноября 2021 по февраль 2022 г. В исследование были включены 240 пациентов, мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированные с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (U07.1, U07.2 по МКБ), соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения. Возраст всех пациентов составил от 44 до 96 лет (средний возраст –  $73,0 \pm 12,5$  года). Из них 74 (31 %) мужчин, средний возраст которых составил  $72,91 \pm 12,62$  года, 166 (69 %) женщин, средний возраст которых составил  $73,0 \pm 12,5$  года.

Критериями включения были: установленный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 (U07.1, U07.2 по МКБ); длительность госпитализации > 48 ч; использование фавипиравира и ремдесивира в качестве этиотропной терапии; подписанное добровольное информированное согласие.

Критериями невключения были противопоказания к назначению препаратов этиотропной терапии: тяжёлая печёночная недостаточность (класс C по Чайлд-Пью); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; беременность; период грудного вскармливания.

Пациенты получали фавипиравир и ремдесивир в качестве этиотропной терапии. Ремдесивир использовался в стандартной дозировке – 200 мг внутривенно в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней. Режим дозирования фавипиравира подбирался в зависимости от веса пациента согласно инструкции по медицинскому применению: для пациентов с массой тела менее 75 кг – по 1600 мг 2 раза в день в первые сутки, далее – 600 мг 2 раза в день; для пациентов с массой тела более 75 кг – по 1800 мг 2 раза в день в первые сутки, далее – 800 мг 2 раза в сутки. Исследователь не мог влиять на выбор противовирусного препарата и длительность терапии, которые определялись лечащим врачом.

### Генотипирование

После получения письменного информированного согласия и включения в исследование от каждого пациента было отобрано по 10 мл венозной крови для последующего генетического тестирования. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью наборов реагентов S-Sorb (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помо-

щью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Определение носительства аллельных вариантов *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal MasterMix II, no UNG (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя (табл. 1). Режим амплификации составлял: 95 °C в течение 5 мин; 40 циклов, 95 °C в течение 10 с, 55 °C в течение 10 с; 72 °C в течение 10 с.

**Статистическая обработка**

Оценивалось соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона (при  $p > 0,05$  равновесие выполняется). Для оценки различий частот встречаемости различных аллелей между группами использовали точный тест Фишера.

Нормальность распределения полученных результатов оценивали с помощью W-теста Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона или двустороннего точного теста Фишера (в зависимости от характера распределения показателей). Сравнение нескольких выборок непрерывных

данных производили с помощью одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA или H-теста Краскела – Уоллиса (в зависимости от характера распределения данных).

В качестве средств статистической обработки применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для всех результатов статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Оценку тяжести течения и исходов заболевания проводили в группах относительно носительства аллелей изучаемых полиморфных маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C*. Для анализа были использованы показатели: 1) длительности нахождения пациентов с COVID-19 на стационарном лечении; 2) частоты перевода пациентов в ОРИТ; 3) исхода лечения заболевания в виде выписки, перевода пациента из отделения инфекционных болезней в другие отделения и смерти пациента.

В работе не анализировались корреляционные зависимости между частотой перевода в ОРИТ, частотой случаев смерти, тяжестью течения, половой принадлежностью и возрастом пациентов, уровнем коморбидности и сопутствующей терапией в группах терапии, что является ограничениями проведенного анализа.

**ТАБЛИЦА 1  
ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ПРАЙМЕРЫ**

SNP	RefSeq	Праймер F 5'–3'	Праймер R 5'–3'
LZTFL1 <i>rs11385942</i>	NM_020347.4	TGGGGCTAGTGTGTGAGGA	AGCACCACCTTCTCAGAGTT
ABO <i>rs657152</i>	NM_020469.3	TCCTACGGGAGGCAGCAGT	AATTTAGGACATGTTAAAGTTCA

Примечание. Согласно инструкции производителя ThermoFisher (<https://www.thermofisher.com/taqman/results?keyword=>).

**TABLE 1  
USED PRIMERS**

**ТАБЛИЦА 2  
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПО ИЗУЧАЕМЫМ АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ *rs11385942 G>GA* И *rs657152 A>C***

Маркеры	N	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)		Соответствие распределению по закону Харди – Вайнберга*	
		GG	G/GA	GA	G	GA	$\chi^2$	p
<i>rs11385942 G&gt;GA</i>	набл.	162	72	6				
	240 ожд.	163,4	69,3	7,4	396 (82,50)	84 (17,50)	0,3643	0,8335
	%	67,5	30,0	2,5				
<i>rs657152 A&gt;C</i>		AA	AC	CC	A	C		
	набл.	49	121	70				
	240 ожд.	50,0	119,1	71,0	219 (45,63)	261 (54,38)	0,0623	0,9693
%	20,4	50,4	29,2					

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

**TABLE 2  
GENOTYPE AND ALLELE FREQUENCIES OF *rs11385942 G>GA* AND *rs657152 A>C* ALLELIC VARIANTS IN THE GROUP**

Среди всех пациентов распределение генотипов маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* согласовывалось с законом Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Анализ зависимости носительства тех или иных вариантов *rs11385942 G>GA* и количества дней, проведённых пациентом в стационаре (койко-дней), не выявил никаких различий ( $p = 0,8335$ ). Аналогичные выводы можно сделать и для *rs657152 A>C*: статистически значимых различий между носителями разных генотипов не было ( $p = 0,9693$ ) (табл. 3). Носительство вариантов *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* не определяло длительность госпитализации пациентов с COVID-19.

У 75 пациентов, включённых в исследование, заболевание протекало в тяжёлой форме, что требовало перевода таких пациентов в ОРИТ. Тест Фишера показал, что смерть среди пациентов, попадавших в ОРИТ, фиксировалась статистически значимо чаще, чем среди пациентов, которые в ОРИТ не переводились ( $p < 0,0001$ ). При сравнении частоты попадания пациентов в ОРИТ в зависимости от вариантов носительства

*rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* также не было выявлено статистически значимых различий (табл. 4).

Как было указано выше, в качестве параметров оценки исхода лечения пациентов в стационаре отделения инфекционных болезней использовались выписка пациента из стационара, перевод пациента в другое отделение больницы и фиксация факта смерти пациента в отделении.

Всего в изучаемой группе был зафиксирован 41 случай смерти, что составило 17,1 %. 165 (68,7 %) пациентов были выписаны из стационара, а 34 (14,2 %) пациента были переведены в другие отделения больницы. При переводе пациента в другое отделение больницы дальнейшее наблюдение за ним со стороны исследователя не проводилось, поэтому из анализа исходов лечения относительно носительства маркеров такие пациенты исключались. Сравнение количества выписанных и умерших пациентов в зависимости от носительства вариантов *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* не выявило никаких статистически значимых связей ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

**ТАБЛИЦА 3**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАВИСИМОСТИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ *rs11385942 G>GA* И *rs657152 A>C***

Маркеры	N	Генотипы	Кол-во койко-дней		p*
			Среднее (± CO)	Медиана койко-дней [Q1–Q3]	
<i>rs11385942 G&gt;GA</i>	240	GG	11,41 (± 8,79)	9,0 [6,0–14,0]	0,2835
		G GA	13,08 (± 8,99)	10,0 [7,0–16,0]	
		GA GA	9,83 (± 5,42)	9,5 [9,0–10,0]	
<i>rs657152 A&gt;C</i>	240	AA	12,06 (± 7,85)	9,0 [7,0–15,0]	0,6831
		AC	11,39 (± 7,73)	9,0 [6,0–13,0]	
		CC	12,59 (± 10,96)	10,0 [7,0–14,0]	

Примечание. CO – стандартное отклонение; \* – Н-тест Краскела – Уоллиса.

**TABLE 3**  
**ASSOCIATION BETWEEN THE DURATION OF PATIENTS' PERIOD OF HOSPITALIZATION AND CARRIAGE OF *rs11385942 G>GA* AND *rs657152 A>C* VARIANTS**

**ТАБЛИЦА 4**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАВИСИМОСТИ ЧАСТОТЫ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТОВ В ОРИТ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ *rs11385942 G>GA* И *rs657152 A>C***

Маркеры	N	Генотипы	Количество пациентов вне ОРИТ, n (%)	Количество пациентов переведённых в ОРИТ, n (%)	χ <sup>2</sup>	p*
<i>rs11385942 G&gt;GA</i>	240	GG	115 (47,9)	47 (19,6)	1,18159	0,553886
		G GA	46 (19,2)	26 (10,8)		
		GA GA	4 (1,7)	2 (0,8)		
<i>rs657152 A&gt;C</i>	240	AA	33 (13,8)	16 (6,7)	0,255425	0,880106
		AC	85 (35,4)	36 (15)		
		CC	47 (19,6)	23 (9,6)		

Примечание. \* – критерий χ<sup>2</sup> Пирсона.

**TABLE 4**  
**ASSOCIATION BETWEEN THE FREQUENCY OF TRANSFER OF PATIENTS TO INTENSIVE CARE UNIT AND CARRIAGE OF *rs11385942 G>GA* AND *rs657152 A>C* VARIANTS**

**ТАБЛИЦА 5**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НАЛИЧИЯ СВЯЗИ ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ И ВЫПИСКА ПАЦИЕНТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ *rs11385942 G>GA* И *rs657152 A>C***

**TABLE 5**  
**ASSOCIATION BETWEEN THE DEATH RATE AND PATIENT HOSPITAL DISCHARGE AND CARRIAGE OF *rs11385942 G>GA* AND *rs657152 A>C* VARIANTS**

Маркеры	N	n	Генотипы	Исходы лечения		$\chi^2$	p*
				Смерть, n (%)	Выписаны, n (%)		
<i>rs11385942 G&gt;GA</i>	206	138	GG	28	110	0,041900	0,979268
		63	G GA	12	51		
		5	GA GA	1	4		
<i>rs657152 A&gt;C</i>	206	40	AA	7	33	1,21099	0,545803
		110	AC	25	85		
		56	CC	9	47		

Примечание. \* – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

В случае перевода в другое отделение клинических исход у таких пациентов не фиксировался, что также является одним из ограничений исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

COVID-19 представляет собой острое вирусное заболевание, вызывающее преимущественное поражение респираторного тракта, течение которого может варьироваться от бессимптомного и лёгкого (в большинстве случаев) до жизнеугрожающих состояний с развитием тяжёлой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (до 5 %) [6, 7]. Смертность от COVID-19 была относительно выше среди пациентов с тяжёлой формой заболевания и находившихся на лечении в ОРИТ [8, 9]. Исследователи заключают, что высокая смертность, по-видимому, прежде всего связана с проявлениями тяжёлых форм дыхательной недостаточности, требующих перевода пациентов в отделение интенсивной терапии [10].

Генетические особенности пациенты также могут вносить вклад в тяжесть течения COVID-19. В GWAS-исследовании D. Ellinghaus и соавт. было обнаружено, что частота носительства рискованного аллеля GA маркера *rs11385949 G>GA* была выше среди пациентов, у которых при COVID-19 развивалась острая дыхательная недостаточность и которые находились на искусственной вентиляции лёгких, по сравнению с теми, кто получал только кислородную поддержку [5]. Объяснением такой связи варианта *rs11385949 G>GA* было то, что область вблизи *rs11385942* на хромосоме 3p21.31 значительно влияет на экспрессию гена *LZTFL1* ( $p < 0,05$ ), регулятора ресничек дыхательных путей [11]. Второй выявленный рискованный маркер тяжести COVID-19 *rs657152 A>C* встречался чаще у пациентов с COVID-19 и развитием дыхательной недостаточности. Данный маркер совпадал по расположению с локусом, кодирующим группы крови системы ABO [5].

В исследовании O. Balanovsky и соавт. (2021) были изучены частоты распределения *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* среди популяций, проживающих в России и приграничных с ней странах. Анализ корреляции частоты носительства данных маркеров с показателями смертности от COVID-19 выявил положительную связь. Для *rs657152 A>C* корреляция была более сильной ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,02$ ). Авторы оговаривали, что такая корреляция выявлялась только для российской выборки и была не релевантна для данных по мировым популяциям [12].

В нашем исследовании мы провели попытку оценить предполагаемое влияние носительства маркеров характера тяжести течения COVID-19 на длительность стационарного лечения, частоту перевода таких пациентов в отделение интенсивной терапии и конечные исходы терапии. Носительство изучаемых маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* не ассоциировалось с удлинением продолжительности лечения пациента в стационаре, статистически значимо не влияло на долю пациентов, переведённых в ОРИТ, не было связано со статистически значимой разницей в смертности между пациентами с разными генотипом. Наши данные согласуются с выводами других исследователей. Так, в работе Е.А. Орловой и соавт. была проанализирована частота *rs657152 A>C* в когортах из 129 больных COVID-19 и 466 здоровых лиц и не обнаружены статистически значимые различия между ними. Распределение частот *rs657152 A>C* между пациентами с высокой и низкой вирусной нагрузкой не выявило никаких различий. Авторы заключали, что носительство *rs657152 A>C* само по себе не может рассматриваться как фактор риска более тяжёлого течения COVID-19 [13]. Схожие выводы об отсутствии связи между носительством рассматриваемых маркеров и тяжестью течения заболевания были сделаны в исследовании типа «случай-контроль» R. Marçalo и соавт. При сравнении пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) ( $n = 255$ ) и субъектов без ХОБЛ ( $n = 243$ ) по тяжести течения COVID-19 и выживаемости

различий между группами выявлено не было: значения всех  $p > 0,01$  при рассмотрении как аллелей риска по отдельности, так и комбинаций аллелей или полигенной оценки риска [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многосторонняя природа риска тяжести течения COVID-19 требует учёта множества факторов: клинко-демографические параметры, коморбидный фон, сопутствующая терапия, генетика пациента и др. В рамках нынешнего понимания природы COVID-19 оценка вклада генетического профиля пациента на тяжесть течения и клинические исходы заболевания остаётся сложной задачей. Проблема требует дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Факторы, влияющие на развитие неблагоприятных реакций при применении лекарственных препаратов для этиотропной и патогенетической терапии пациентов с COVID-19» (ЕГИСУ НИОКТР № 122021800155-3).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020; 14(1): 58-60. doi: 10.5582/dtd.2020.01012
3. Временные методические рекомендации. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*; 18-е изд., М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023. [*The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)*; 18th ed. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.)].
4. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, et al. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint American College of Academic International Medicine–World Academic Council of Emergency Medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *J Glob Infect Dis*. 2020; 12(2): 47-93. doi: 10.4103/jgid.jgid\_86\_20
5. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(16): 1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
7. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020; 92(7): 719-725. doi: 10.1002/jmv.25766
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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; 8(5): 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
10. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020; 24(1): 198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9
11. Fink-Baldauf IM, Stuart WD, Brewington JJ, Guo M, Maeda Y. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAVR1. *EBioMedicine*. 2022; 75: 103806. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103806
12. Balanovsky O, Petrusenko V, Mirzaev K, Abdullaev S, Gorin I, Chernevskiy D, et al. Variation of genomic sites associated with severe Covid-19 across populations: Global and national patterns. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 1391-1402. doi: 10.2147/PGPM.S320609
13. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А., Жданова С.Н., и др. Вариант *rs657152* не ассоциируется с уровнем вирусной нагрузки при COVID-19 или вероятностью заболевания в популяции европеоидов Восточной Сибири. *Генетика*. 2021; 57(8): 974-976. [Orlova EA, Ogarkov OB, Khromova PA, Sinkov VV, Khasnatinov MA, Zhdanova SN, et al. SNP *rs657152* is not associated with the level of viral load in COVID-19 or the probability of disease in the population of Caucasians in Eastern Siberia. *Russian Journal of Genetics*. 2021; 57(8): 982-984. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0016675821080099
14. Marçalo R, Neto S, Pinheiro M, Rodrigues AJ, Sousa N, Santos MAS, et al. Evaluation of the genetic risk for COVID-19 outcomes in COPD and differences among worldwide populations. *PLoS One*. 2022; 17(2): e0264009. doi: 10.1371/journal.pone.0264009

### Сведения об авторах

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

**Денисенко Наталья Павловна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

**Темирбулатов Илья Ильдарович** – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>

**Качанова Анастасия Алексеевна** – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

**Тучкова Светлана Николаевна** – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: svetlanatuch1998@gmail.com

**Михайленко Елизавета Вячеславовна** – аспирант кафедры фармакологии, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: elizavetamikhaylenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6175-8179>

**Крюков Александр Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

**Валиев Тимур Таймуразович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: timurvaliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Мирзаев Карин Бадавинович** – доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

#### Information about the authors

**Sherzod P. Abdullaev** – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

**Natalia P. Denisenko** – Cand. Sc. (Med.), Deputy Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

**Ilyas I. Temirbulatov** – Postgraduate at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>

**Anastasia A. Kachanova** – Junior Research Officer at the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

**Svetlana N. Tuchkova** – Junior Research Officer at the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: svetlanatuch1998@gmail.com

**Elizaveta V. Mikhaylenko** – Postgraduate at the Department of Pharmacology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: elizavetamikhaylenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6175-8179>

**Alexander V. Kryukov** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

**Timur T. Valiev** – Dr. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: timurvaliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Karin B. Mirzaev** – Dr. Sc. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

**Dmitry A. Sychev** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>