

Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям

III. Новая коронавирусная инфекция

С. Н. Щербо¹, Д. С. Щербо¹, А. Л. Тищенко², М. И. Савина¹, Т. И. Туркина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы, связанные с генетической предрасположенностью и устойчивостью к новой коронавирусной инфекции. Обсуждается влияние различных факторов – эпидемиологических, гендерных, этнических, групп крови и микробиоты человека на протекание инфекции. Показана роль молекулярно-генетических методов в диагностике коронавирусной инфекции. Генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе инфекционным: основное влияние уделяется генам, связанным с выработкой белков-интерферонов и ферментов, которые отвечают за борьбу с вирусами, а также воспалительными реакциями в легких. В первую группу входят гены IFNAR2 и OAS1, которые управляют производством противовирусных белков, а во вторую – DPP9, TYK2 и CCR2, которые управляют поведением моноцитов. Рассмотрены некоторые другие генетические полиморфизмы, ответственные за устойчивость и предрасположенность к инфекциям и связанным с ними клиническим последствиям. Знание молекулярно-генетических биомаркеров необходимо для выделения групп риска, проведения предиктивных мероприятий, в частности вакцинации от COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, персонализированная медицина, однонуклеотидные полиморфизмы, лабораторные биомаркеры, ПЦР.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases

III. COVID-19

S. N. Scherbo¹, D. S. Shcherbo¹, A. L. Tishchenko², M. I. Savina¹, T. I. Turkina¹

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The review discusses issues related to genetic predisposition and resistance to the new coronavirus infection including various factors: epidemiological, gender, ethnic and microbiome. The role of molecular genetic methods in the diagnosis of coronavirus infection is emphasized. The genetic factors largely determine the body's susceptibility to various diseases, including infectious ones. The focus is on the genes associated with the production of interferons and enzymes that are responsible for anti-viral responses, as well as inflammatory reactions in the lungs. The first group includes genes IFNAR2 and OAS1, which control the production of antiviral proteins, while the second includes DPP9, TYK2 and CCR2, that control the behavior of monocytes. A number of other genetic polymorphisms responsible for resistance and susceptibility to infections and associated clinical consequences are discussed. The knowledge of molecular genetic biomarkers is necessary to identify risk groups, conduct predictive measures, including vaccination against COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19, personalized medicine, single nucleotide polymorphisms, laboratory biomarkers, PCR.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) поставила перед научным сообществом ряд важных вопросов, связанных с генетическими особенностями, бессимптомным носительством вируса и возможными путями заражения. Так, при рассмотрении происхождения штаммов нового коронавируса проводится секвенирование генома, затем применяются аналитические методы биоинформатики: определяют, у которого из вирусов произошло больше мутаций – и тот является более новым, ранним и первичным. Несмотря на активную циркуляцию по всему миру, SARS-CoV-2 изменился менее чем на 0,1 % по сравнению с вирусом, изначально выделенным в Китае.

Группа ученых Лондонской школы гигиены и тропической медицины и Института Тьюринга обнаружили важную закономерность в распространении НКВИ. Оказалось, что

разные группы больных имеют отличающийся уровень зараемости – некоторые заболевшие практически безвредны для окружающих, а 10 % способны заразить SARS-CoV-2 множество других людей, и они стали причиной заражения 80 % инфицированных («суперраспространители»). Отметим, что у летучих мышей В-клеточное звено, которое производит антитела, очень слабое, а Т-клеточное звено, которое с помощью интерферонов держит вирус под контролем, – более сильное. У некоторых людей бывает более сильный В-клеточный иммунный ответ, а у других – Т-клеточный. Стандартное соотношение 20 к 80 справедливо для многих вирусов, например для ВИЧ, вирусов кори, вируса Эбола, а также других коронавирусов. Сейчас суперраспространители ковида практически все бессимптомные и их невозможно посчитать: доказаны единичные случаи,

когда с помощью эпидемиологического расследования какое-то конкретное событие удавалось связать с определенным человеком и доказать, что именно он заразил 100 человек или больше (Китай, Ю. Корея).

Повышенная способность заражать является биологической особенностью, и некоторые люди способны вырабатывать количество вируса в тысячи раз больше по сравнению со стандартными распространителями. Связь с возрастом у нового вируса тесная, и чем старше человек, тем тяжелее будет протекать заболевание и лучше распространяться НКВИ [1]. Меньше всего клинических проявления НКВИ у детей: в возрастной группе от 10 до 21 лет симптомы болезни проявляются в 21 % случаев, а к 70 годам вероятность увеличивается до 70 % и выше. С возрастом уменьшается количество наивных Т-лимфоцитов, но увеличивается содержание антител, b- и t-клеток памяти, а также противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов), которые запускают воспалительный ответ при встрече с инфекцией, вплоть до гипервоспаления. Адаптивный иммунный ответ у пожилых людей может быть неадекватным: возрастает риск развития цитокинового шторма и, как следствие, разрушение здоровых тканей. На заболеваемость влияют и другие разнообразные факторы. Так, ношение очков может снизить риск заражения коронавирусной инфекцией в пять раз [2], что связывают с тем, что очки не дают людям трогать глаза руками и снижается риск занести инфекцию через слизистую, примерно у 12 % пациентов наблюдается покраснение или отек глаз. Как подсчитали специалисты, среди зараженных коронавирусом люди в очках встречались в 5,4 раза реже, чем среди населения в целом.

Существует три варианта, при которых человек может не заболеть при встрече с коронавирусной инфекцией. В первую очередь у человека должен быть сильный врожденный иммунитет, и при относительно небольшой вирусной нагрузке такой иммунитет сработает на уровне верхних дыхательных путей и не даст инфекции проникнуть дальше в организм. У человека может быть хороший иммунный ответ, что возможно у людей, которые переболели сезонными коронавирусами. В их организме могут сохраниться антитела или иммунные Т-клетки памяти, оставшиеся от предыдущих встреч с сезонными коронавирусами. Третий случай возможен, когда человек, хоть и заразился COVID-19, но иммунный ответ действует в обычном порядке, без неадекватных реакций. В настоящее время в разных странах мира проводится поиск генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью и устойчивостью к НКВИ.

Гендерные различия

Женщины, по сравнению с мужчинами, в целом менее восприимчивы к вирусным инфекциям, что связано с различиями во врожденном иммунитете, стероидных гормонах и факторах, связанных с половыми хромосомами [3], а наличие двух X-хромосом усиливает возможности иммунной системы. Иммунные регуляторные гены, кодируемые X-хромосомой у женщин, приводят к возникновению более низких уровней вирусной нагрузки и меньшей выраженности воспаления, чем у мужчин, в то время как количество CD4⁺ Т-лимфоцитов у женщин выше и лучше иммунный ответ. Кроме того, у женщин обычно отмечается более высо-

кий уровень защитных антител, которые к тому же дольше циркулируют. Ген *TLR7*, работающий как детектор вирусной активности в организме, расположен на X-хромосоме. А поскольку у женщин две X-хромосомы, то у них и две копии гена *TLR7*. Это делает женскую иммунную систему более эффективной в борьбе с коронавирусом, чем мужскую. Уровень активации иммунных клеток у женщин выше, чем у мужчин, и он коррелирует с триггерным фактором TLR7 (Toll-like receptor 7, продукцией интерферона-гамма), биалельная экспрессия которого и приводит к более выраженному иммунному ответу и повышает устойчивость к вирусным инфекциям. TLR7 экспрессируется в иммунных клетках, относящихся к врожденному иммунитету, которые распознают одноцепочечный РНК-вирус, стимулируя выработку антител против вируса и синтез провоспалительных цитокинов, включая цитокины семейства ИЛ-6 и ИЛ-1. Отметим также, что сердечно-сосудистые заболевания чаще встречаются у мужчин, а пациенты без сердечно-сосудистой патологии, инфицированные *SARS-CoV-2*, имеют лучший прогноз.

Группы крови

В международной практике принято обозначение типов крови в сосудах по системе «AB0», где 0 – это первая группа, А – вторая, В – третья, а АВ – это четвертая. Среди тех, кто дал положительный результат на присутствие вируса, обнаружили меньше людей с группой крови 0 и больше людей с типами А, В и АВ. Разница в группах крови зависит от прикрепления к эритроцитам антигенов, которые могут способствовать проникновению вируса в организм, а группа крови 0 не имеет антигенов, в отличие от всех других групп крови. Результаты исследования, проведенного учеными из Университета Британской Колумбии, показали, что люди с группами крови А и АВ, которые в совокупности составляют чуть менее 45 % населения Великобритании и США, подвержены более высокому риску серьезных симптомов и осложнений, таких как необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чем те, у которых тип 0 или В. Датские исследователи использовали данные 473 654 человек, протестированных на COVID-19, и отметили [4], что очень важно выбрать правильную контрольную группу, потому что распространенность групп крови может значительно различаться в разных этнических группах и странах. Проверили данные 196 252 человек с группой крови 0 и 277 402 человек с типом А, В или АВ. В то время как 38 % людей с положительным результатом на коронавирус имели кровь типа 0, 62 % имели кровь типа А, В или АВ. У большинства людей в последней группе (202 507) кровь типа А, и гораздо меньше людей имеют тип В (53 735) или АВ (21 160). Уровень инфицирования в этих последних трех группах был примерно равен 1,6 % по сравнению с 1,4 % для пациентов с группой крови 0.

Этнические особенности протекания коронавирусной инфекции

Проанализировали 42 исследования, в которых участвовало более 23 тысяч больных COVID-19 и здоровых людей самых разных национальностей, объединили результаты и попытались найти в этих данных общие закономерности [5]. С одной стороны, их анализ подтвердил, что потеря обоняния и вкуса – это действительно самые распростра-

ненные ранние симптомы НКВИ. Примерно 39% больных теряли способность распознавать запахи, а потеря вкуса была характерна для 30% из них, причем у более чем 50% пациентов появлялись хотя бы одна или обе этих проблемы. Проблемы с обонянием и вкусом по-разному поражали людей разной этнической принадлежности: для выходцев из Африки это лишь 6–15%. С другой стороны, почти половина европейцев и американцев европейского происхождения страдали от потери обоняния (43%), и еще 38% из них при заражении коронавирусом теряли вкус, причем среди людей, которые страдали от самых тяжелых форм COVID-19, эти различия были выражены в меньшей степени по сравнению с носителями легкой формы инфекции.

Предполагается, что подобные расхождения связаны не с тем, какие штаммы *SARS-CoV-2* распространяются в разных регионах мира, а с генетическими особенностями каждой этнической группы. Причиной этого может быть то, что в обонятельных рецепторах европейцев больше молекул ACE2, которые вирус использует для проникновения в клетки, что может также объяснить то, почему по странам Европы и США эпидемия COVID-19 распространялась гораздо быстрее, чем это происходило в Китае и других азиатских странах.

Молекулярно-генетическая диагностика

Методы молекулярно-генетической диагностики позволяют оценить концентрацию вируса в клиническом материале и сделать прогноз по течению и последствиям НКВИ. При проведении ПЦР-диагностики НКВИ чрезвычайно важен преаналитический этап: причинами ложноотрицательных результатов могут являться неправильный забор клинического материала (биоматериал не соответствует стадии инфекционного процесса, и его недостаточное количество, ошибки техники забора проб, потери нуклеиновых кислот при выделении, быстрая деградация РНК [необходим внутривенный контрольный образец – молекула РНК, защищенная от действия нуклеаз, которую добавляют в образец, и которая вместе с мишенью проходит все стадии анализа, наличие ингибиторов реакции]), а также низкая чувствительность тест-системы на аналитическом этапе.

Концентрация РНК НКВИ в ПЦР снижается медленнее в мокроте, лаваже и анальном мазке, а результат может оставаться положительным после отрицательного мазка из носоглотки. У пациентов с легкой формой заболевания выявить коронавирус при помощи мазка из зева или носоглотки через 3–5 дней заражения часто не удается. Вирусную нагрузку *SARS-CoV-2* оценивали с помощью пороговых значений (Ct), полученных из назофарингеального мазка методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Внутрибольничная летальность составила 35% из 220 пациентов с высокой вирусной нагрузкой (Ct < 25), 17,6% из 216 пациентов со средней вирусной нагрузкой (Ct 25–30) и 6,2% из 242 пациентов с низкой вирусной нагрузкой (Ct > 30) ($p < 0,001$). Риск ИВЛ также был выше у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (29,1%) по сравнению со средней (20,8%) или низкой (14,9%) степенью ($p < 0,001$) [6]. Очень часто вирусная нагрузка у бессимптомных носителей (особенно в начале заболевания) на несколько порядков превышала таковую у пациентов инфекционного стационара с выраженным

повреждением легочной ткани. Количество вирусных частиц *SARS-CoV-2* может варьировать в широких пределах от очень низких значений (несколько сотен копий в 1 мл) до крайне высоких (более 10^9 копий в 1 мл). Неоднократно наблюдалось развитие инфекционного процесса, когда у пациента после выявления низкокопийного положительного результата буквально через сутки вирусная нагрузка достигала значений 10^6 – 10^8 копий на 1 мл и появлялись признаки поражения легких, требующие немедленной госпитализации.

Для бессимптомных носителей НКВИ важно понимать: либо он находится в инкубационном периоде или субклинической стадии инфекции, или же это хронический бессимптомный носитель вируса. Китайские авторы считают, что о хроническом носительстве можно говорить после трех недель персистенции вируса. У одной из сотрудниц Центра имени Кулакова после первичного выявления вируса в рамках скрининга низкокопийный положительный результат стабильно фиксировался на протяжении 21 дня [7]. При этом, несмотря на то что первый результат свидетельствовал о высокой вирусной нагрузке (около 10^6 копий на 1 мл), никаких клинических проявлений заболевания за весь период не было.

Показана прямая корреляция между наличием РНК *SARS-Cov-2* в сыворотке крови, клинической тяжестью и летальностью, а вирусная нагрузка наиболее высока в момент появления симптомов или в течение нескольких дней после. Примерно через 2–3 недели после этого момента она уменьшается за пределы порога обнаружения. Однако известно, что у бессимптомных и симптоматических пациентов в дыхательных путях вирусная нагрузка схожа, что ставит под сомнение связь между вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания. Было проведено ретроспективное исследование 56 пациентов, поступивших с НКВИ в несколько медицинских центров Японии с 13 апреля по 28 сентября 2020 года, которые были протестированы на вирусную РНК в сыворотке крови. Пациенты классифицировались как бессимптомные, легкие (симптоматические пациенты без пневмонии), умеренные (пациенты с пневмонией, не нуждающиеся в дополнительном кислороде), тяжелые (требуется кислород) и тяжелобольные (требуется ИВЛ или шоковая и [или] множественная органная дисфункция). При среднем возрасте 55 лет (43% мужчин) пациенты в основном имели заболевание умеренной степени тяжести. Около 20% имели РНК *SARS-CoV-2* в сыворотке крови, у этих пациентов средний возраст был выше 78 лет. Пациенты с РНК-немией составляли 4% умеренных случаев (1/25), но половину тяжелых (6/12), в то время как все критические пациенты (4/4) имели в крови вирусную РНК. Ни у одного пациента с бессимптомной или легкой инфекцией РНК-немия не наблюдалась. У пациентов с РНК-немией риск применения кислородной поддержки составлял 90% по сравнению с 13% у остальных, риск попадания в ОРИТ – 82% по сравнению с 7% у остальных, а ИВЛ была необходима для 27% из них по сравнению с 0% у остальных. Риск смерти в стационаре показал тенденцию к увеличению в этой группе, но незначительно, возможно, в связи с небольшим размером группы. Среди больных с вирусной РНК в сыворотке крови медианная вирусная нагрузка была более чем вдвое выше: 5,4 Log₁₀ копий/мл, у критических больных, как и у умеренно

или тяжелобольных, – 2,6 Log₁₀ копий/мл. При сравнении пациентов, умерших от инфекции с выжившими, разница была существенна: 6,2 Log₁₀ против 3,9 Log₁₀ копий/мл. Потребуется дальнейшие исследования для понимания прогностической значимости РНК-немии, а также того, может ли это быть использовано для начала раннего профилактического лечения тех, кто подвержены особо высокому риску прогрессирующего заболевания и смерти.

Проведена апробация двух разработанных наборов реагентов для обнаружения РНК *SARS-CoV-2* по фрагменту гена *ORF1ab* в формате цифровой ПЦР и ПЦР в реальном времени в носоглоточных мазках больных COVID-19 и бессимптомных носителей (1328 образцов). Разработанные наборы реагентов обеспечивали 100%-ную чувствительность и предел детекции в 10³ копий на 1 мл для ПЦР РВ, и не менее 200 копий на 1 мл вирусной РНК при проведении цифрового ПЦР (фирма Bio Rad: 625 копий на 1 мл). Определение концентрации РНК *SARS-CoV-2* у пациентов с различным клиническим течением заболевания показало, что количество РНК может резко снижаться в первые дни заболевания [8].

Перспективным в диагностике НКВИ является метод изотермической реакции амплификации, которая проходит при постоянной температуре, быстрее ПЦР, может проводиться прямо там, где берут образец – у постели больного и в приемном покое больницы, в аэропорту. Чувствительность одного теста – 1000 копий на 1 мл, специфичность – 99%. Выделение РНК занимает 15 минут, а 20–25 минут – амплификация и детекция по методике ОТ-LAMP. Другой портативный экспресс-тест: от 100 копий на 1 мл, 30 минут (5–10 минут – выделение, 20–30 минут – амплификация). Температура реакции 66 °С, можно совместить обратную транскрипцию и амплификацию, а также возможна детекция ОНП. Мобильная лаборатория – два чемодана: выделения и амплификация с детекцией. Средняя концентрация вируса у больных оценивается как 10⁴–10⁵ копий на 1 мл. Измерение митохондриальной ДНК (мтДНК) в крови пациентов с НКВИ может помочь выяснить, кому из заразившихся грозит более тяжелое течение болезни [9], так как по ее уровню можно сделать выводы о повреждении тканей.

Обследовали 97 заразившихся с НКВИ. В первый день пребывания в больнице у них измерили уровень мтДНК, причем зависимости от возраста, пола или состояния здоровья не обнаружилось. В среднем уровень мтДНК был примерно в десять раз выше у пациентов, у которых возникла дисфункция легких, и которые затем скончались. При повышенном уровне мтДНК вероятность оказаться на аппарате ИВЛ была в шесть раз больше, попасть в отделение интенсивной терапии – в три раза, а умереть – в два раза. Анализ на уровень мтДНК довольно прост, а его результаты можно получить уже через час.

Дважды негативный ПЦР-тест означает только то, что вируса нет в носоглотке, но не более того. Если мы хотим эффективно бороться с лонг-ковидом и отличать его от постковидного синдрома, нужны ПЦР-тест системы для определения РНК *SARS-CoV-2* в кале, моче, слюне, мокроте, спинномозговой жидкости, в желчи, слезной жидкости, вагинальном секрете, сперме и в биоптатах тканей.

Постковидный синдром – это клиническая ситуация, когда иммунная система все-таки справилась с коронавирусом и в организме вируса больше нет, но есть масса

нанесенных им повреждений во многих органах и системах. Лонг-ковид – это персистенция *SARS-CoV-2* в организме человека, то есть иммунная система не смогла полностью уничтожить коронавирус, и вирусная инфекция перешла в хроническую форму. Это не означает, что нужно проводить тотальный скрининг на наличие НКВИ по всем образцам: каждого пациента с лонг-ковидом нужно обследовать прицельно, на основании превалярования тех или иных жалоб и симптомов. Необходимы разработка и развитие новых амплификационных подходов в диагностике НКВИ. Выдвинута гипотеза, что коронавирус находится во внеклеточных пузырьках (экзосомах), а затем выходит наружу [10].

Международная группа ученых дала предположительное объяснение феномену повторного заражения COVID-19. По их гипотезе, коронавирус способен «прятаться» от иммунной системы в пузырьках, содержащихся в межклеточной жидкости, и «выходить наружу» после того, как организм справился с болезнью. В пользу такого предположения говорят положительные результаты ПЦР-теста у людей, которые за несколько дней до этого показали два отрицательных результата, и шансы заразиться вновь были минимальны. Гипотетически теория может оказаться верна, но для ее подтверждения нужны дополнительные эксперименты, считают эксперты. Согласно рекомендациям ВОЗ пациента после перенесенного COVID-19 можно выписать из больницы после двух последовательных отрицательных результатов ПЦР. Анализ нужно проводить с разницей во времени не меньше суток. Но у некоторых людей ПЦР-тест оказывается положительным спустя 4–17 дней после выписки (регламент ВОЗ). При этом их повторное заражение маловероятно, так как они должны были соблюдать строгий карантин две недели.

Международный коллектив ученых из Египта, Саудовской Аравии и России нашел потенциальное объяснение такому феномену. Их заинтересовали данные исследований, показывающих наличие вируса в тканях легких некоторых пациентов, хотя ПЦР-тесты на COVID-19 у них были уже отрицательные. Ученые предположили, что *SARS-Cov-2* может скрываться в экзосомах – микроскопических внеклеточных пузырьках диаметром 30–100 нм (существует несколько групп по размерам). Роль экзосом в организме еще полностью не изучена, хотя установлено участие в межклеточной коммуникации, секреции белков и смягчении иммунного ответа. Многие вирусы проникают в эти пузырьки в процессе распространения внутри хозяина. Что касается *SARS-Cov-2*, гистологический анализ образцов тканей умерших пациентов показал, что он может проникать в пузырьки межклеточной жидкости инфицированных клеток, причем были обнаружены целые массивы вирусных частиц. Основным местом, откуда вирус распространяется на другие ткани, по-видимому, являются легкие. Хотя в крови вирусную РНК обнаруживают нечасто, размер патогена позволяет заразить сначала кровеносные сосуды, затем сами ткани, а далее вирус распространяется по всем органам. Эти выводы свидетельствуют о том, что существует возможность использования *SARS-Cov-2* экзосомального клеточного транспорта в качестве способа распространения, и это служит потенциальным средством для реактивации вируса. Возможно, вирус способствует смерти клеток и тем самым образованию внеклеточных пузырьков.

Однако клетки могут погибнуть и естественным путем, без всякого участия *SARS-Cov-2*. Чтобы вирус начал действовать, ему нужно связаться с рецептором на поверхности клеток, так как в экзосоме он находится под одной или двумя мембранами, что затрудняет воздействие, и выходит, когда экзосома лопаётся. Однако не совсем понятно, как происходит указанный процесс, а главное – почему лопается сразу много экзосом.

Однонуклеотидные полиморфизмы, предрасположенность и устойчивость к НКВИ

Широкомасштабные исследования проводятся в мире по поиску генетических полиморфизмов предрасположенности и устойчивости к инфекционным заболеваниям. В одной из недавно проведенных работ расшифровали геномы более 2,2 тысячи больных британцев, которые попали в реанимационные отделения британских больниц с диагнозом COVID-19 [11], и сопоставили наборы мутаций в геномах. В результате выделили в ДНК около 15 ранее неизвестных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), особенно сильно влияющих на вероятность гибели или попадания пациента в реанимацию, которые находились в пяти генах – *IFNAR2*, *TYK2*, *OAS1*, *DPP9* и *CCR2*. Все эти гены управляют двумя взаимосвязанными физиологическими процессами – выработкой белков-интерферонов и ферментов, которые отвечают за борьбу с вирусами, а также воспалительными реакциями в легких. В первую группу исследователи включили гены *IFNAR2* и *OAS1*, которые управляют производством противовирусных белков. Во второй были гены *DPP9*, *TYK2* и *CCR2*, которые управляют поведением моноцитов – одного из самых распространенных типов иммунных клеток. Расчеты показали, что вероятность тяжелых форм НКВИ можно уменьшить, если искусственным образом повысить активность *IFNAR2* и подавить *TYK2*. Препараты для этого уже разработали для лечения других болезней.

За последние полгода ученые выделили несколько факторов, которые могут повлиять на повышенный риск заражения и гибель от НКВИ. В частности, НКВИ очень тяжело переносят пожилые люди, диабетики, люди с врожденными болезнями сердца и сосудов или с лишним весом, а также носители мутации в гене *APOE*, которая связана с болезнью Альцгеймера. Как известно, большинство европейцев, азиатов и коренных американцев получили от неандертальцев значительное количество генов – от 1,8 до 2,6% ДНК, часть аллельных форм которых может предопределить легкое течение определенных заболеваний, а другая – тяжелое. Палеогенетики выделили несколько вариаций в ДНК у людей с частыми осложнениями от НКВИ и обнаружили полиморфизм, связанный с геном *SLC6A0* и соседними участками третьей хромосомы человека, который наши предки, предположительно, унаследовали от неандертальцев.

Определен потенциальный механизм, по которому у многих пациентов появляются самые серьезные осложнения. Компания Genomic Project изучила образцы ДНК пациентов с НКВИ почти 200 отделений интенсивной терапии в Великобритании. Исследователи сравнили эти образцы с образцами здоровых людей и обнаружили гены, связанные с риском тяжелого течения НКВИ. Были выявлены, как и в представленных выше работах, отличия в гене *TYK2*. Коронавирус может провоцировать обширную иммунную реакцию, которая мешает борьбе организма с инфекцией и по-

ражает дыхательную систему человека. Другие генетические отличия наблюдались в генах *IFNAR2* и *DPP9* и предполагают, что они являются причиной дефицита интерферона в организме больных коронавирусом. Коронавирусы (кроме *SARS-Cov-2* и *MERS*) проникают в организм человека путем связывания с ферментом дипептидилпептидазой DPP-4, располагающейся на поверхности соответствующих клеток, к которым не относятся клетки сосудистой и легочной систем. *SARS-Cov-2* проникает в клетки на поверхности кровеносных сосудов, легких, дыхательных путей, а также кишечника в результате связывания с ангиотензинпревращающим ферментом ACE-2. Было также известно, что неандертальская версия гена *DPP4* позволяет вирусу коронавируса, вызывавшему ближневосточный респираторный синдром (MERS), проще проникать в человеческие клетки, и ученые решили проанализировать влияние этого фермента на НКВИ. Изучив данные 7885 пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, обнаружили, что неандертальская версия *DPP4* выявлялась у них чаще, чем у контрольной группы. При этом, если у пациента имелась одна копия *DPP4*, риск осложнений удваивался. Если же обе копии были неандертальскими, то этот показатель возрастал в четыре раза (портал *bioRxiv*, декабрь 2020 года). Носители версии другого гена, унаследованного от неандертальцев, имеют более низкий риск госпитализации и смерти от НКВИ. Ген, известный как *OAS1*, был включен в геном человека после того, как наши предки повязались с ныне вымершим родственником человека около 60 тысяч лет назад. Ген *OAS1* контролирует одноименный белок, который участвует в реакции организма на вирусы. Неандертальская версия гена обеспечивает повышенную защиту от коронавируса.

Исследование показало существование двух вариантов ОНП гена *OAS1* в позиции rs10774671. Наиболее распространенной формой является вариант А, но предковая версия неандертальцев получила название G. Предковый вариант (rs10774671-G) является основным аллелем в африканских популяциях и закрепился в геномах неандертальцев и денисовцев. Разница между двумя вариантами гена заключается в том, что А приводит к образованию множества различных типов (или изоформ) белка *OAS1* в разных количествах, тогда как тип G приводит к большому количеству одной специфической изоформы белка *OAS1*, называемой p46, которая длиннее других и обладает более высокой противовирусной активностью, чем другие типы *OAS1*. Данные показывают, что когда люди имеют высокий уровень p46 версии *OAS1*, у них менее одной трети риска заразиться, чем у людей с низким уровнем, всего 9% риска госпитализации и 5% риска развития очень тяжелого заболевания. Обнаружили перекрывающийся ген в геномах больных НКВИ, который, возможно, способствовал его пандемическому потенциалу. В публикации на *eLife* международная группа исследователей объявила об открытии в вирусе гена, который ранее не наблюдался. Имея всего около 15 генов в вирусе, перекрывающийся ген (ранее обнаруженном коронавирусе панголинов), названный *ORF3d*, потенциально может кодировать белок, который длиннее, чем ожидалось. *ORF3d* вызывает сильный ответ антител у пациентов с диагнозом COVID-19, а белок нового гена вырабатывается во время инфицирования человека. Перекрывающиеся гены могут быть многофункциональными, при этом вирусы развиваются, чтобы создать систему сжатия биологических данных, где одна ну-

клеотидная буква (A, U, G или C) может вносить вклад в два или даже три разных гена. Перекрывающиеся гены трудно обнаружить, а большинство биоинформационных программ не предназначены для их поиска, несмотря на то что они распространены в вирусах.

Продемонстрирована связь между кишечной микробиотой и тем, как протекает НКВИ у госпитализированных пациентов. Возможно, микробиом играет роль в затяжном течении болезни: состав микробиоты кишечника обладает уникальными чертами по сравнению с микробиомом здоровых людей и больных гриппом. Изучили микробиоту кишечника 100 человек, которые были госпитализированы по поводу коронавирусной инфекции, а для сравнения они использовали образцы стула 78 здоровых человек [12]. У пациентов с COVID-19 оказалось больше бактерий *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques* и *Bacteroides dorie*. Ранее было известно, что они связаны с нарушением работы иммунной системы и воспалительными болезнями кишечника, но меньше бактерий, которые играют роль в регулировании работы иммунной системы, – *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectal*. Малое количество двух из них, *F. prausnitzii* и *B. bifidum*, в новом исследовании было связано с риском тяжелого течения инфекции. Причем чем больше изменений в микробиоме было у пациентов с НКВИ, тем более высокие концентрации медиаторов воспаления (цитокинов и др.) обнаруживали в крови. Известно, что, когда организм в ответ на инфекцию вырабатывает чрезмерное количество цитокинов, развивается цитокиновый шторм, который приводит к повреждению многих органов и шоку.

За небольшой группой пациентов наблюдали в течение месяца после их выздоровления от COVID-19 и показали, что перечисленные особенности микробиома сохранялись. Указанные изменения микробиоты могут играть роль в сохранении симптомов болезни в течение месяцев – развитии лонг-ковида. Выводы предварительны, и их недостаточно, чтобы делать заключения о том, что изменения кишечного микробиома – причина тяжелого течения НКВИ и лонг-ковида. Они указывают, что изменения микробиома могут оказаться не причиной нарушений со стороны иммунитета, а их следствием. В то же время есть вероятность, что данные о влиянии НКВИ на микробиом могут стать важной ОМИКСной информацией и указать на пути терапии заболевания [13]. Перенесенный НКВИ может привести к нарушению работы кишечника и затяжному восстановлению после заболевания.

Проникнув в организм, вирус убивает часть клеток, замедляя процесс всасывания полезных веществ, необходимых для поддержания работы органов. Больше всех страдают те, кто ошибочно лечит COVID-19 антибиотиками, так как затрудняют восстановление всего организма после заражения корона-вирусом. В целом работа пищеварительной системы после перенесенного заболевания налаживается медленнее, чем обоняние или режим сна. Могут быть аллергические реакции. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, такие как рвота, тошнота и диарея, часто встречаются при тяжелом течении заболевания. Среди 10 тысяч пациентов, болевших коронавирусом, распространенность этих симптомов составила от 10,0 до 17,6% случаев. На их возникновение могут влиять размножение вируса в самом кишечнике и изменение состава и функций микрофлоры в результате гипоксии, вызванной COVID-19.

Список литературы / References

1. Davies N.G., Klepac P., Liu Y. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*. 2020. 26. 8. P. 1205–1211.
2. Zeng W., Wang X., Li J. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020. 16. 138. 11. P. 1196–1199. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
3. Confi P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020. 34. 2. P. 338–343. DOI: 10.23812/Editorial-Conf-3.
4. Barnkob M.B., Pottergard A., Stovring H. et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv*. 2020. 4. 20. P. 4990–4993.
5. Von Bartheld Ch.S., Hagen M.M., Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem. Neurosci*. 11. 19. P. 2944–2961.
6. Magley R., Westblade L., Trzebucki A., et al. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 30 June 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa851.
7. Донников А. Е., Шубина Е. С. Опыт организации ПЦР-скрининга на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Медицинский оппонент. 2020. 2. 10. С. 13–18. Donnikov A. E., Shubina E. S. Experience in organizing PCR screening for the new coronavirus infection COVID-19. *Medical opponent*. 2020. 2. 10, pp. 13–18.
8. Терновой В. А., Лутковский Р. Ю., Пономарева Е. П. и др. Обнаружение РНК SARS-COV-2 в носоглоточных мазках больных COVID-19 и бессимптомных носителей методами цифровой ПЦР и ПЦР в реальном времени. Клиническая лабораторная диагностика. 2020. 65. 12. С. 785–793.
9. Ternovoi V. A., Lutkovsky R. Yu., Ponomareva E. P. et al. Detection of SARS-COV-2 RNA in nasopharyngeal swabs of patients with COVID-19 and asymptomatic carriers by digital PCR and real-time PCR. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020. 65. 12. P. 785–793.
10. Scozzi D., Cano M., Ma L. et al. Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19. *JCI Insight*. Jan. 14, 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.143299.
11. Shomuradova A. S., Vagida M. S., Sheetikov S. A. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertoire of human T cell receptors. *Immunity*. 2020. 15. 53. 6. P. 1245–1257. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.
12. Pairo-Castineira E., Clohisey S. Et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2020. 591. 7848. P. 92–98.
13. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G. Ch-Y et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021. P. 1–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
14. Шербо С. Н., Шербо Д. С. Персонализированная медицина. Том 1. Биологические основы. М. РВАН. 2016. 224 с. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. *Personalized medicine. Volume 1. Biological foundations*. M. RUFF. 2016. 224 p.

Статья поступила / Received 23.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 26.04.2021

Принята в печать / Accepted 26.04.2021

Сведения об авторах

Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

Д. С. Щербо, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

Тищенко Андрей Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФНМО медицинского института²

Савина Марина Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

Туркина Татьяна Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Щербо Сергей Николаевич. E-mail: indvsm@mail.ru

Для цитирования: Щербо С. Н., Щербо Д. С., Тищенко А. Л., Савина М. И., Туркина Т. И. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. III. Новая коронавирусная инфекция. Медицинский алфавит. 2021; (13): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-7-12>

About authors

Shcherbo Sergey N., Dr Bio Sci, prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹

Scherbo Dmitry S., PhD Bio Sci, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹

Tishchenko Andrey L., MD, DSc, prof., head of Dept of Skin and Venereal Diseases with course of cosmetology at Medical Institute²

Savina Marina I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹

Turkina Tatiana I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Shcherbo Sergey N. E-mail: indvsm@mail.ru

For citation: Scherbo S.N., Shcherbo D.S., Tishchenko A.L., Savina M.I., Turkina T.I. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. III. COVID 19. *Medical alphabet*. 2021; (13): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-7-12>

