

## Анализ распределения генетических факторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, в этнических группах Восточного Кавказа

\*Ш. П. АБДУЛЛАЕВ<sup>1</sup>, К. М.-Б. МАММАЕВ<sup>2</sup>, Н. П. ДЕНИСЕНКО<sup>1</sup>,  
И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ<sup>1</sup>, А. А. КАЧАНОВА<sup>1</sup>, Е. В. МИХАЙЛЕНКО<sup>3</sup>, А. В. КРЮКОВ<sup>1</sup>,  
Т. Т. ВАЛИЕВ<sup>1</sup>, К. Б. МИРЗАЕВ<sup>1</sup>, С. Н. МАММАЕВ<sup>2</sup>, Д. А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Distribution of Genetic Factors Associated with Severe COVID-19 in Ethnic Groups of the Eastern Caucasus

\*SHERZOD P. ABDULLAEV<sup>1</sup>, KAMAL M.-B. MAMMAEV<sup>2</sup>, NATALIA P. DENISENKO<sup>1</sup>,  
ILYAS I. TEMIRBULATOV<sup>1</sup>, ANASTASIA A. KACHANOVA<sup>1</sup>, ELIZAVETA V. MIKHAYLENKO<sup>3</sup>,  
ALEXANDER V. KRYUKOV<sup>1</sup>, TIMUR T. VALIEV<sup>1</sup>, KARIN B. MIRZAEV<sup>1</sup>,  
SULEIMAN N. MAMMAEV<sup>2</sup>, DMITRY A. SYCHEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Резюме

**Обоснование.** Для COVID-19 были выявлены генетические маркеры *rs11385942 G>GA* и *rs657152 C>A* тяжести заболевания. Изучение распространённости клинически значимых генетических маркеров может быть полезно для разработки регион-специфических подходов борьбы с заболеванием, учитывающих в том числе этнический состав территории, что особенно актуально для России. Учитывая этническую гетерогенность населения республики Дагестан, данный регион был выбран в качестве примера для изучения характера распределения интересующих маркеров тяжести COVID-19. **Цель исследования** — изучить распространённость маркеров *rs11385942* и *rs657152* среди пяти этнических групп, проживающих на территории Дагестана. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 605 здоровых добровольцев (158 мужчин и 447 женщин) из пяти разных автохтонных этнических групп, проживающих на территории республики Дагестан: 118 аварцев, 121 даргинцев, 116 лакцев, 127 кумыков и 123 лезгина. Материалом для определения полиморфизмов служила кровь. Носительство полиморфных маркеров определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Распространённость *rs11385942 G>GA* находится в диапазоне от 10,17% среди аварцев до 15,04% среди лезгинов, были выявлены значимые различия в сравнении с данными по русской этнической группой из источников литературы. Второй маркер *rs657152 A>C* в изученных группах распределён относительно гомогенно, без значимых различий и соотносится с данными по частоте маркера среди русских, в популяциях на европейском и мировом уровне — 50–60%. **Заключение.** В локальных этнических группах Дагестана нами было показано, что между собой такие группы не отличаются по носительству обоих изученных маркеров тяжести COVID-19. Вместе с тем, по *rs11385942 G>GA* частота в проанализированных группах в среднем была выше в сравнении с русскими и средним значением для европейских популяций.

**Ключевые слова:** COVID-19; *rs11385942*; *rs657152*; этнические группы Дагестана; тяжесть заболевания; генетическая чувствительность к COVID-19

**Для цитирования:** Абдуллаев Ш. П., Маммаев К. М.-Б., Денисенко Н. П., Темирбулатов И. А., Качанова А. А., Михайленко Е. В., Крюков А. В., Валиев Т. Т., Мирзаев К. Б., Маммаев С. Н., Сычев Д. А. Анализ распределения генетических факторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, в этнических группах Восточного Кавказа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 7–8: 34–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-34-41>.

### Abstract

**Background.** Previously, genetic markers *rs11385942 G>GA* and *rs657152 C>A* of disease severity were identified for COVID-19. The study of the prevalence of clinically significant genetic markers may be useful for the development of region-specific approaches to disease control, considering, among other things, the ethnic composition of the territory, which is especially relevant for Russia. Based on the ethnic heterogeneity of the population of the Republic of Dagestan,

© Коллектив авторов, 2023

\*Адрес для корреспонденции: ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Россия, 125993. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

© Team of Authors, 2023

\*Correspondence to: 2/1 Barrikadnaya st., bld. 1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993 Russia. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

this region was chosen as an example to study the distribution of COVID-19 severity markers of interest. **Objective.** Investigation of the prevalence of *rs11385942 G>GA* and *rs657152 C>A* markers among five ethnic groups residing in Dagestan. **Methods.** The study included 605 healthy volunteers (158 men and 447 women) from five different autochthonous ethnic groups living in the Republic of Dagestan: 118 Avars, 121 Dargins, 116 Laks, 127 Kumyks, and 123 Lezgins. Blood served as a material for determining polymorphisms. Carriage of polymorphic markers was determined by real-time polymerase chain reaction method. **Results.** The prevalence of *rs11385942 G>GA* marker ranges from 10.17% among Avars to 15.04% among Lezgins; significant differences were found in comparison with Russian ethnic group from literature sources. The second marker – *rs657152 A>C* — is distributed relatively homogeneously in the studied groups, without significant differences, and correlates with the data on the frequency of marker detection among Russians, as well as among European populations and worldwide — 50–60%. **Conclusion.** No differences were found within the ethnic groups of Dagestan in the carriage of both studied COVID-19 severity markers. At the same time, the *rs11385942 G>GA* marker detection frequency in the analyzed groups was on average higher in comparison with Russians and the average values for European populations.

**Keywords:** COVID-19, *rs11385942*; *rs657152*; ethnic groups of Dagestan; disease severity; genetic susceptibility to COVID-19

**For citation:** Abdullaev Sh. P., Mammaev K. M.-B., Denisenko N. P., Temirbulatov I. A., Kachanova A. A., Mikhaylenko E. V., Kryukov A. V., Valiev T. T., Mirzaev K. B., Mammaev S. N., Sychev D. A. Distribution of genetic factors associated with severe COVID-19 in ethnic groups of the Eastern Caucasus. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 7–8: 34–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-34-41>.

## Введение

5 мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии COVID-19. По всему миру за три года заболевание унесло почти 7 млн жизней [1] и оказалось сильнейшим вызовом для систем здравоохранения всех стран.

В первые волны вирусного заболевания проявления COVID-19 могли варьировать от бессимптомного состояния до тяжёлой дыхательной недостаточности с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [2]. Наиболее распространёнными симптомами заболевания были высокая температура, сухой кашель, утомляемость, одышка, миалгии [3, 4]. Пациенты пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет) подвержены наиболее высокому риску развития тяжёлых форм COVID-19 и смерти [5, 6]. COVID-19 главным образом поражает дыхательную систему, тогда как другие органы задействованы в меньшей степени [7].

Анализ статистических отчётов международных организаций, аккумулирующих данные по заболеваемости и смертности населения от COVID-19, показывает высокую неоднородность таких показателей в разных странах и регионах. Так, заболеваемость COVID-19 в странах Северной Европы (Дания, Норвегия, Финляндия, Эстония) оказалась относительно низкой. В то время как южные страны перенесли более высокий пик заболеваемости с высоким уровнем смертности (Италия, Испания, Франция) [8]. Объяснением наблюдаемого явления может быть уровень и охват медицинской помощи населения разных стран, структура системы здравоохранения, различная политика по предотвращению распространения вируса SARS-CoV-2, проводимая правительствами стран, мутации и возникновение новых штаммов вируса — все те собы-

тия, свидетелями которых мы были на протяжении последних 3 лет.

Некоторыми исследовательскими группами проводилась попытка поиска корреляции между параметрами заболеваемости и смертности от COVID-19 и уровнями витамина D, в том числе в зависимости от мест проживания [9, 10]. Другие авторы концентрировали усилия на оценке вклада генетических факторов на течение COVID-19. Так, в работе D. Ellinghaus и соавт. [11] было проведено GWAS исследование и выявлена ассоциации носительства минорных аллелей полиморфизмов *rs11385942* (G>GA замена) в локусе 3p21.31 и *rs657152* (C>A замена) в локусе 9q34.2 с тяжёлыми формами дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [11]: 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. Авторы сделали заключение о возможной роли кластеров генов 3p21.31 и группы крови ABO как предиктора восприимчивости COVID-19 у пациентов с дыхательной недостаточностью [11].

Состав населения России характеризуется этнической неоднородностью с наличием регионов компактного проживания различных этнических групп. В условиях этногеографического разнообразия населения страны знание распределения клинически релевантных маркеров среди популяций может стать полезным инструментом разработки специфических для конкретного региона подходов персонализации тактики борьбы с заболеванием. Учитывая опыт пандемии COVID-19, когда в разных регионах России фиксировалась разная статистика эпидемиологических показателей заболеваемости, разработка региональных алгоритмов на основе знания распределения генетических маркеров предрасположенности

может быть полезной. Цель работы — изучить распространённость маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 C>A* на примере этнических групп, проживающих на территории Дагестана. Выбор данного региона был обусловлен этническими и географическими особенностями региона, где на небольшой территории изолировано живут группы, характеризующиеся генетической гетерогенностью. Ранее было показано, что на уровне региона выявляется большая вариативность носительства значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с чувствительностью к препаратам, определяющих их эффективность и безопасность, среди местного населения представителей различных этнических групп [12, 13]. Те же тренды ожидаются в результатах анализа распределения маркеров чувствительности к заболеваниям (в частности COVID-19), что являлось целью данного исследования.

## Материал и методы

**Этический комитет.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. Перед включением в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие на русском языке. Согласно условиям информированного согласия, все результаты исследования могут быть использованы в научных целях без раскрытия персональных идентификаторов.

**Исследуемая популяция.** В исследовании приняли участие 605 здоровых добровольцев (158 мужчин и 447 женщин) из пяти разных автохтонных этнических групп, проживающих на территории республики Дагестан: 118 аварцев, 121 даргинцев, 116 лакцев, 127 кумыков и 123 лезгина.

Этническая принадлежность определялась путём самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведённых исследованиях, отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической

принадлежности [14]. В исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Распространённость аллельных вариантов *rs11385942 G>GA* и *rs657152 C>A* среди изучаемых групп сравнивали между собой и с частотой встречаемости среди русских — этнической группы наиболее многочисленной в России.

**Генотипирование.** Материалом для определения генетических полиморфизмов послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы для взятия венозной крови VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия).

Носительство полиморфных маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 C>A* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG (Applied Biosystems, Foster City, США) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР-анализ проводился на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

**Статистическая обработка.** Оценивалось соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга с использованием критерия  $\chi^2$  (Пирсона) (при  $p > 0,05$  равновесие выполняется). Для оценки различий частот встречаемости различных аллелей между группами использовали точный тест Фишера. В качестве средств статистической обработки применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 22, GraphPad InStat. Для всех результатов статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По аллельному варианту *rs11385942 G>GA* распределение генотипов во всех изучаемых выборках согласуется с законом Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Тогда как по аллельному варианту *rs657152 A>C* данное соответствие не соблюдалось только для аварской группы ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с объёмом выборки, отсутствием мутаций по гену и/или другими факторами (табл. 2).

Далее было проведено сравнение частот аллелей *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* в изучаемых

**Таблица 1. Частота генотипов и аллелей *rs11385942 G>GA* в изучаемых этнических группах**  
**Table 1. Distribution of genotypes and alleles of *rs11385942 G>GA* marker in the studied ethnic groups**

| Этническая группа | N   | Частота | Генотип, n (%) |      |     | Соответствие распределению по закону Харди–Вайнберга |        |
|-------------------|-----|---------|----------------|------|-----|--|--------|
|                   |     |         | GG             | G/GA | GA  | $\chi^2$   | p      |
| Аварцы            | 118 | Набл.   | 95             | 22   | 1   | 0,0493   | 0,9757 |
|                   |     | Ожид.   | 95,2           | 21,6 | 1,2 |  |        |
|                   |     | %       | 80,5           | 18,6 | 0,8 |  |        |
| Даргинцы          | 121 | Набл.   | 96             | 24   | 1   | 0,1414   | 0,9317 |
|                   |     | Ожид.   | 96,4           | 23,2 | 1,4 |  |        |
|                   |     | %       | 79,3           | 19,8 | 0,8 |  |        |
| Лакцы             | 116 | Набл.   | 86             | 28   | 2   | 0,0261   | 0,9870 |
|                   |     | Ожид.   | 86,2           | 27,6 | 2,2 |  |        |
|                   |     | %       | 74,1           | 24,1 | 1,7 |  |        |
| Кумыки            | 127 | Набл.   | 105            | 19   | 3   | 3,1316   | 0,2089 |
|                   |     | Ожид.   | 103,2          | 22,5 | 1,2 |  |        |
|                   |     | %       | 82,7           | 15,0 | 2,4 |  |        |
| Лезгины           | 123 | Набл.   | 89             | 31   | 3   | 0,0235   | 0,9883 |
|                   |     | Ожид.   | 88,8           | 31,4 | 2,8 |  |        |
|                   |     | %       | 72,4           | 25,2 | 2,4 |  |        |

**Таблица 2. Частота генотипов и аллелей *rs657152 A>C* в изучаемых этнических группах**  
**Table 2. Distribution of genotypes and alleles of *rs657152 A>C* marker in the studied ethnic groups**

| Этническая группа | N   | Частота | Генотип, n (%) |      |      | Соответствие распределению по закону Харди-Вайнберга |        |
|-------------------|-----|---------|----------------|------|------|--|--------|
|                   |     |         | AA             | AC   | CC   | $\chi^2$   | p      |
| Аварцы            | 118 | Набл.   | 19             | 73   | 26   | 6,8910   | 0,0319 |
|                   |     | Ожид.   | 26,1           | 58,8 | 33,1 |  |        |
|                   |     | %       | 16,1           | 61,9 | 22,0 |  |        |
| Даргинцы          | 121 | Набл.   | 24             | 60   | 37   | 0,0013   | 0,9993 |
|                   |     | Ожид.   | 24,1           | 59,8 | 37,1 |  |        |
|                   |     | %       | 19,8           | 49,6 | 30,6 |  |        |
| Лакцы             | 116 | Набл.   | 20             | 62   | 34   | 0,8335   | 0,6592 |
|                   |     | Ожид.   | 22,4           | 57,2 | 36,4 |  |        |
|                   |     | %       | 17,2           | 53,4 | 29,3 |  |        |
| Кумыки            | 127 | Набл.   | 21             | 63   | 43   | 0,0661   | 0,9675 |
|                   |     | Ожид.   | 21,7           | 61,6 | 43,7 |  |        |
|                   |     | %       | 16,5           | 49,6 | 33,9 |  |        |
| Лезгины           | 123 | Набл.   | 21             | 63   | 39   | 0,2695   | 0,8739 |
|                   |     | Ожид.   | 22,4           | 60,2 | 40,4 |  |        |
|                   |     | %       | 17,1           | 51,2 | 31,7 |  |        |

**Таблица 3. Попарное сравнение частот вариантов *rs11385942 G>GA* среди аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков, лезгинов и русских (точный тест Фишера, p-значение)**  
**Table 3. Pairwise comparison of detection frequency of *rs11385942 G>GA* marker variants among Avars, Dargins, Laks, Kumyks, Lezgins and Russians (Fisher's exact test, P-value)**

| Варианты                  | Группа       | N   | GA (%)     | G (%)       | Аварцы | Даргинцы | Лакцы  | Кумыки | Лезгины | Русские |
|---------------------------|--------------|-----|------------|-------------|--------|----------|--------|--------|---------|---------|
| <i>rs11385942 G&gt;GA</i> | Аварцы       | 118 | 24 (10,17) | 212 (89,83) | 0,8819 | 0,2557   | 0,1315 | 1,0000 | 0,4493  | 0,4493  |
|                           | Даргинцы     | 121 | 26 (10,74) | 216 (89,26) |        |          |        |        |         |         |
|                           | Лакцы        | 116 | 32 (13,79) | 200 (86,21) | 0,3292 | 0,1777   | 0,7691 | 0,2045 | 0,0255  | 0,0255  |
|                           | Кумыки       | 127 | 25 (9,84)  | 229 (90,16) |        |          |        |        |         |         |
|                           | Лезгины      | 123 | 37 (15,04) | 209 (84,96) | 0,7947 | 0,1777   | 0,7691 | 0,2045 | 0,0255  | 0,0255  |
|                           | Русские [15] | 508 | 88 (8,66)  | 928 (91,34) |        |          |        |        |         |         |

**Таблица 4. Попарное сравнение частот вариантов *rs657152 A>C* среди аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков, лезгинов и русских (точный тест Фишера, p-значение)**  
**Table 4. Pairwise comparison of detection frequency of *rs657152 A>C* marker variants among Avars, Dargins, Laks, Kumyks, Lezgins and Russians (Fisher's exact test, P-value)**

| Варианты               | Группа       | N   | C (%)       | A (%)       | Аварцы | Даргинцы | Лакцы  | Кумыки | Лезгины | Русские |
|------------------------|--------------|-----|-------------|-------------|--------|----------|--------|--------|---------|---------|
| <i>rs657152 A&gt;C</i> | Аварцы       | 118 | 125 (52,97) | 111 (47,03) | 0,6463 | 0,5171   | 0,3602 | 0,2365 | 0,0673  | 0,0673  |
|                        | Даргинцы     | 121 | 134 (55,37) | 108 (44,63) |        |          |        |        |         |         |
|                        | Лакцы        | 116 | 130 (56,03) | 102 (43,97) | 0,9264 | 0,7151   | 0,4692 | 0,2454 | 0,3369  | 0,3369  |
|                        | Кумыки       | 127 | 149 (58,66) | 105 (41,34) |        |          |        |        |         |         |
|                        | Лезгины      | 123 | 141 (57,32) | 105 (42,68) | 0,7826 | 0,5823   | 0,3369 | 0,7861 | 0,5630  | 0,5630  |
|                        | Русские [15] | 508 | 600 (59,52) | 408 (40,48) |        |          |        |        |         |         |

группах попарно между собой и с референтной выборкой русских как наиболее многочисленной этнической группой в России (табл. 3, 4).

Среди изученных групп народов Дагестана распространённость *rs11385942 G>GA* находится в диапазоне от 10,17% среди аварцев до 15,04% среди лезгинов. Сравнение с частотой носительства аллельного варианта среди русского населения России из данных работы О. Balanovsky и соавт. [15] показало, что значимые различия наблюдаются между русской (8,66%) и лакской (13,79%), между русской и лезгинской (15,04%) группами ( $p<0,05$ ) (рис. 1).

Распределение аллелей полиморфизма *rs657152 A>C* среди изученных этнических групп Дагестана составляло от 52,97% среди аварцев до 58,66% среди кумыков. При сравнении с частотой

*rs657152 A>C* среди русских (59,52%) [15] никаких значимых различий выявлено не было (рис. 2).

## Обсуждение

GWAS исследование D. Ellinghaus и соавт. [11], проведённое в самом начале пандемии COVID-19 на выборках пациентов из клинических центров в Италии и Испании, выявило ассоциацию в генном кластере в локусе 3p21.31, включающий гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6*, *XCRI*: носительство *GA* аллельного варианта маркера *rs11385942 G>GA* ассоциировалось с более тяжёлым течением COVID-19 в виде большей частоты развития острой дыхательной недостаточности. Обнаружено, что частота носительства рискового аллеля *GA* была выше среди пациентов, кто





**Рис. 1.** Частота аллельных вариантов *rs11385942 G>GA* среди аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков, лезгинов и русских.

**Fig. 1.** Frequency of allelic variants of *rs11385942 G>GA* marker among Avars, Dargins, Laks, Kumyks, Lezgins, and Russians.

находился на искусственной вентиляции лёгких по сравнению с теми, кто получал только кислородную поддержку [11]. Объяснением такой связи варианта *rs11385942 G>GA* было, что область вблизи *rs11385942* на хромосоме 3p21.31 значительно влияет на экспрессию LZTFL1 ( $p<0,05$ ), гена регулятора ресничек дыхательных путей [16].

Другой важной находкой GWAS анализа D. Ellinghaus и соавт. [11] явился ассоциативный сигнал полиморфизма *rs657152 A>C* в локусе 9q34.2, совпавший с локусом, кодирующим группы крови ABO. Частота носительства *rs657152 A>C* была выше у пациентов с COVID-19 и развитием дыхательной недостаточности. Обнаружено, что риск развития дыхательной недостаточности при COVID-19 был выше у пациентов с группой крови A (II) по сравнению с другими группами. Тогда как наименьший риск — у пациентов с группой крови O (I). Таким образом, авторы поддерживали тезис о роли группы крови ABO в прогнозе COVID-19. Большое количество исследований свидетельствовали о наличии связи между группой крови ABO и предрасположенностью к COVID-19 [17, 18], однако речь в них в первую очередь шла о риске инфицирования (заражения), который не связан с тяжестью заболевания [6]. Протективный эффект группы O (I), в отличие от других групп крови, объяснялся наличием нейтрализующих антител против белок-связанных N-гликанов (protein-linked N-glycans) [11]. Также известно о связи ABO локуса и экспрессии гена фактора фон Виллебранда (VWF) (локус 12p13.31), который, связываясь с VIII фактором, способствует образованию тромбов на поверхности повреждённых сосудов. Связь варианта



**Рис. 2.** Частота аллельных вариантов *rs657152 A>C* среди аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков, лезгинов и русских.

**Fig. 2.** Frequency of allelic variants of *rs657152 A>C* marker among Avars, Dargins, Laks, Kumyks, Lezgins, and Russians.

*rs657152 A>C* группы крови ABO с VWF в качестве фактора риска госпитализации по поводу респираторных инфекций также отмечалась в GWAS-исследовании В. Т. Steffen и соавт. [19]. Лёгочные эндотелиальные клетки в не-O-группах ассоциируются с более высокими уровнями VWF по сравнению с группой крови O (I) [20], что также могло объяснять роль ABO локуса в тяжести COVID-19 у пациентов.

Помимо выше упомянутых механизмов, исследователи выделяют связь носительства варианта *rs11385942 G>GA* и группы крови ABO с уровнем активации каскада комплемента у больных COVID-19. В группе из 72 пациентов, европейского происхождения и не являющихся друг другу родственниками, было показано, что вариант *rs11385942 G>GA* ассоциировался с повышенной активацией комплемента как C5a, так и терминального каскада комплемента SC5b-9, тогда как у пациентов с не-O (I) группой крови — только с уровнем C5a [21]. Выводы согласуются с данными о роли системы активации комплемента в повреждении лёгких.

Ранее в исследовании О. Balanovsky и соавт. [15] на выборке популяций из России была выявлена положительная корреляция между частотой носительства маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C* и смертностью от COVID-19, при этом для *rs657152 A>C* корреляция была особенно сильной ( $r=0,59$ ,  $p=0,02$ ). Вместе с этим, исследователи оговаривали, что такая корреляция релевантна только для российской выборки и не коррелирует при анализе параметров на данных по мировым популяциям.

Эти же маркеры и их корреляция с уровнем вирусной нагрузки и вероятностью заболевания

в славянской популяции Восточной Сибири (Иркутская область) были изучены в работе Е. А. Орловой и соавт. [22], но связи маркеров с тяжестью COVID-19 выявлено не было. Исследователи проанализировали частоту *rs657152 A>C* в когортах 129 больных COVID-19 и 466 здоровых лиц и не обнаружили между ними значимых различий. Различий в распределении частот *rs657152 A>C* между пациентами с высокой и низкой вирусной нагрузкой также выявлено не было, что свидетельствовало о том, что носительство *rs657152 A>C* само по себе не может рассматриваться как фактор риска более тяжёлого течения COVID-19. Схожие противоречивые данные о вкладе рассматриваемых маркеров в тяжесть течения заболевания были получены при исследовании типа случай–контроль в группах пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) ( $n=255$ ) и здоровых контролях ( $n=243$ ). Не было выявлено различий в тяжести заболевания и выживаемости между больными ХОБЛ и контрольной группой (все  $p$ -значения  $> 0,01$ ) как при рассмотрении аллелей риска по отдельности, так и комбинаций аллелей или полигенной оценки риска [23].

В той же работе О. Balanovsky и соавт. [15] были изучены паттерны распределения маркеров *rs11385942 G>GA* и *rs657152 A>C*, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, в популяциях Евразии: проживающих на территории Беларуси, Украины, регионов центральной России, Северного Кавказа и Закавказья, Поволжья, Казахстана и республик Центральной Азии. Авторами было показано, что переход от высоких к низким частотам *rs11385942 G>GA* по всей Евразии не является резким, а повторяет картину клинических вариаций. Распределение же *rs657152 A>C* было более однородным [15]. В европейской популяции в общем *rs11385942 G>GA* встречается с частотой 7,87%, а *rs657152 A>C* — 62,91%. Логически ожидается, что частота маркеров в отдельных европейских популяциях будет примерно соответствовать, но данные R. Marçalo и соавт. [23] подтверждают обратную тенденцию. На примере выборки из Португалии, Испании и Италии авторами было показано, что все они значимо отличаются от общеевропейской: 5,82, 6 и 10,33%, соответственно, для *rs11385942 G>GA*; 57,86, 62,59 и 61,57%, соответственно, для *rs657152 A>C*. Авторы подчёркивают, что даже на уровне европейских субпопуляций наблюдается высокая генетическая гетерогенность, что требует создания более подробных карт распределения интересующих маркеров.

В нашей работе показано, что среди этнических групп Дагестана *rs657152 A>C* распределён относительно гомогенно, без значимых различий в группах и соотносится с данными по частоте маркера среди русских, в популяциях на европейском и мировом уровне — 50–60%. По *rs11385942 G>GA* распределение рискованного маркера *GA* внутри популяций региона относительно гомогенно, но выше по сравнению с русской группой (для лакцев и лезгинов,  $p<0,05$ ). Средняя частота *rs11385942 G>GA* среди кавказских групп опять же выше (10–15%), если сравнивать с данными по европейским популяциям (около 8%). Подобные различия и относительно высокие частоты носительства варианта *rs11385942 G>GA* имеют важное значение в понимании возможных причин эпидемиологических показателей, регистрируемых в том или ином регионе [24].

## Заключение

Изучение распределения носительства генетических маркеров чувствительности к заболеваниям на уровне различных этнических субпопуляций в рамках одного государства имеет важное значение для более эффективного контроля над заболеваниями, в том числе с помощью выделения популяций с повышенной чувствительностью к подобным патологиям и разработки регион-специфических мер борьбы и профилактики нозологии. На уровне локальных этнических групп в Дагестане нами было показано, что между собой такие группы не отличаются по носительству обоих изученных маркеров тяжести COVID-19. Вместе с тем, по *rs11385942 G>GA* частота в проанализированных группах в среднем была выше в сравнении с русскими и средним значением для европейских популяций [25].

## Дополнительная информация

**Информация об источниках финансирования.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

**Информация о конфликте интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

1. Панель ВОЗ по коронавирусу (COVID-19). URL: <https://covid19.who.int/table> (дата обращения 09.07.2023) [Panel' VOZ po koronavirusu (COVID-19). URL: <https://covid19.who.int/table> (data obrashcheniya 09.07.2023)]
2. 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.
3. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8 (5): 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B. et al. COVID-19 and older adults: what we know. J Am Geriatr Soc. 2020; 68 (5): 926–929. doi: 10.1111/jgs.16472.
6. Wu Z., McGoogan J.M. 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. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. N Engl J Med. 2020; 382 (9): 872–874. doi: 10.1056/NEJMc2001272.
8. Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic> (дата обращения 12.07.2023) [Evropejskij tsentr po profilaktike i kontrolju zabolevanij. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic> (data obrashcheniya 12.07.2023)]
9. Ghasemian R., Shamshirian A., Heydari K. et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021; 75 (11): e14675. doi: 10.1111/ijcp.14675.
10. Rhodes J.M., Subramanian S., Laird E. et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity — plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. J Intern Med. 2021; 289 (1): 97–115. doi: 10.1111/joim.13149.
11. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D., Degenhardt E., Bujanda L. 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.
12. Мирзаев К.В., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (3): 393–406. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>. [Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Multi-Ethnic analysis of cardiac pharmacogenetic markers of cytochrome P450 and membrane transporters genes in the Russian population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (3): 393–406. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>. (in Russian)]
13. Мирзаев К.В., Федоринов Д.С., Акмалова К.А. и др. Анализ носительства клинически значимых аллельных вариантов генов TPMT и DPYD, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию в онкогематологической практике, среди 9 этнических групп Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 43–51. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000719>. [Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Akmalova K.A. et al. Analysis of carrying clinically significant allelic variants of TPMT and DPYD genes associated with the response to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups of the Russian Federation. Terapevticheskiy Arkhiv. 2020; 92 (8): 43–51. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000719>. (in Russian)]
14. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B. et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. Am J Hum Genet. 2005; 76 (2): 268–275. doi: 10.1086/427888.
15. Balanovsky O., Petrushenko V., Mirzaev K. et al. Variation of genomic sites associated with severe Covid-19 across populations: global and national patterns. Pharmacogenomics Pers Med. 2021; 14: 1391–1402. doi: 10.2147/PGPM.S320609.
16. Fink-Baldauf I.M., Stuart W.D., Brewington J.J. et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RABV1. EBioMedicine. 2022; 75: 103806. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103806.
17. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship between the ABO blood group and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) susceptibility. Clin Infect Dis. 2021; 73 (2): 328–331. doi: 10.1093/cid/ciaa1150.
18. Zietz M., Zucker J., Tatonetti N.P. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Nat Commun. 2020; 11 (1): 5761. doi: 10.1038/s41467-020-19623-x.
19. Steffen B.T., Pankow J.S., Lutsey P.L. et al. Proteomic profiling identifies novel proteins for genetic risk of severe COVID-19: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hum Mol Genet. 2022; 31 (14): 2452–2461. doi: 10.1093/hmg/ddac024.
20. Murray G.P., Post S.R., Post G.R. ABO blood group is a determinant of von Willebrand factor protein levels in human pulmonary endothelial cells. J Clin Pathol. 2020; 73 (6): 347–349. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206182.
21. Valenti L., Griffini S., Lamorte G. et al. Chromosome 3 cluster rs11385942 variant links complement activation with severe COVID-19. J Autoimmun. 2021; 117: 102595. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102595.
22. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Хромова П.А. 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. doi: <https://doi.org/10.31857/S0016675821080099>. [Orlova E.A., Ogarkov O.B., Khromova P.A. 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. Russ J Genet. 2021; 57 (8): 982–984. doi: <https://doi.org/10.31857/S0016675821080099>. (in Russian)]
23. Marçalo R., Neto S., Pinheiro M. 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.
24. Статистика распространения коронавируса в Республике Дагестан. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/respublika-dagestan/> (дата обращения 15.07.2023) [Statistika rasprostraneniya koronavirusa v Respublike Dagestan. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/respublika-dagestan/> (data obrashcheniya 15.07.2023)]
25. Национальная библиотека медицинских наук США. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11385942/#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11385942/#frequency_tab) (дата обращения 10.08.2023) [Natsional'naya biblioteka meditsinskikh nauk SShA. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11385942/#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11385942/#frequency_tab) (data obrashcheniya 10.08.2023)]

## Информация об авторах

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Маммаев Камал Магомед-Багович — студент Дагестанского государственного медицинского университета, Республика Дагестан, Махачкала, Россия. ORCID ID: 0009-0003-2256-6662

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., заместитель директора научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: /0000-0003-3278-5941

## About the authors

Sherzod P. Abdullaev — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Kamal M.-B. Mammaev — undergraduate student, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia. ORCID ID: 0009-0003-2256-6662

Natalia P. Denisenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941



*Темирбулатов Ильяс Ильдарович* — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

*Качанова Анастасия Алексеевна* — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3194-4410

*Михайленко Елизавета Вячеславовна* — аспирант кафедры фармакологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6175-8179

*Крюков Александр Валерьевич* — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

*Валиев Тимур Таймуразович* — д. м. н., доцент, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л. А. Дурнова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1469-2365

*Мирзаев Карин Бадавиевич* — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*Маммаев Сулейман Нурайтинович* — д. м. н., профессор, профессор кафедры Госпитальной терапии № 1, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, Махачкала, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8898-8831

*Сычев Дмитрий Алексеевич* — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

*Ilyas I. Temirbulatov* — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

*Anastasia A. Kachanova* — junior researcher, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3194-4410

*Elizaveta V. Mikhaylenko* — postgraduate student, Department of Pharmacology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6175-8179

*Alexander V. Kryukov* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

*Timur T. Valiev* — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L. A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1469-2365

*Karin B. Mirzaev* — D. Sc. in Medicine, Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*Suleiman N. Mammaev* — D. Sc. in Medicine, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8898-8831

*Dmitry A. Sychev* — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680