

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Козик В.А.¹, Шпагин И.С.¹, Золотухина Е.В.¹, Паначева Л.А.¹, Шпагина Л.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России), Новосибирск, e-mail: valiyta90@mail.ru

Начиная с 2020 года во всём мире ведется активная борьба с пандемией, причиной которой стала новая коронавирусная инфекция COVID-19. Особенность этой инфекции – течение заболевания от минимальных симптомов до жизнеугрожающих, требующих немедленной госпитализации в стационар. Отягощающим обстоятельством является то, что с подобным вариантом вируса мир ни разу не встречался, от этого и стратегии лечения до сих пор активно обсуждаются и пересматриваются. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией вызывают особое опасение, так как традиционно данная патология лидирует по числу заболеваемости и летальности как в Российской Федерации, так и во всём мире. Мы постарались показать иммунологические особенности, разнообразие однонуклеотидных последовательностей, актуальность и приоритетность изучения иммунологических и генетических предикторов развития новой коронавирусной инфекции COVID-19, их влияние на развитие, течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре проанализировано большое количество научных исследований и монографий из баз данных Pubmed, eLibrary, JamaNetwork, Google Scholar о современном состоянии молекулярно-генетических особенностей развития новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Авторами также отмечены результаты работы регионального сосудистого центра № 7. В обзоре мы постарались обратить внимание на то, что основной задачей генетических исследований является индивидуальный подход к каждому пациенту, на разницу в течении заболеваний новой коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистых заболеваний у разных людей.

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, сердечно-сосудистые заболевания, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), инфаркт миокарда (им), острый коронарный синдром (окс), ace2, ил-6, sars-cov-2.

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19.

Kozik V.A.¹, Shpagin I.S.¹, Zolotukhina E.V.¹, Panacheva L.A.¹, Shpagina L.A.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FGBOU VO NSMU of the Ministry of Health of Russia), Novosibirsk, e-mail: valiyta90@mail.ru

Since 2020, the world has been actively fighting the pandemic caused by the new coronavirus infection COVID-19. The peculiarity of this infection is the course of the disease from minimal symptoms to life-threatening, requiring immediate hospitalization in a hospital. An aggravating circumstance is that the world has never encountered such a variant of the virus, and therefore treatment strategies are still being actively discussed and revised. Patients with cardiovascular diseases and a new coronavirus infection are of particular concern, since traditionally this pathology is the leader in the number of morbidity and mortality both in the Russian Federation and around the world. We tried to show the immunological features, the diversity of single nucleotide sequences, the relevance and priority of studying immunological and genetic predictors of the development of a new coronavirus infection COVID-19, and their impact on the development, course and outcomes of cardiovascular diseases. The review analyzed a large number of scientific studies and monographs from the Pubmed, eLibrary, JamaNetwork, Google Scholar databases on the current state of the molecular genetic features of the development of a new coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology. The authors also noted the results of the work of the regional vascular center No. 7. In the review, we tried to draw attention to the fact that the main task of genetic research is an individual approach to each patient, to the difference in the course of diseases of the new coronavirus infection and cardiovascular diseases in different people.

Keywords: cardiovascular pathology, cardiovascular diseases, acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), ACE2, single nucleotide polymorphisms (SNP), IL-6, SARS-CoV-2

На сегодняшний день болезни системы органов кровообращения остаются основной причиной заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всём мире, несмотря на пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1-3]. Особое место в структуре заболеваемости занимают жизнеугрожающие состояния, где счёт идёт на минуты - это острый коронарный синдром, и инфаркт миокарда в том числе. Их дебют, течение у пациентов с перенесённой инфекцией SARS-CoV-2 весьма многогранны и сложно прогнозируемы. Поэтому перед учёными всего мира была поставлена задача поиска новых стратегий лечения, определения исходов заболевания данной когорты пациентов.

С точки зрения генетики, человек – неидеальная живая структура для исследований. Это объясняется и невозможностью экспериментального скрещивания, и малым количеством потомков с поздним включением репродуктивной функции, и большим хромосомным рядом [1]. Поэтому цитогенетический, близнецовый, генеалогический, популяционно-статистический, биохимический – оптимальные методы для проведения исследований человеческой особи [1].

С помощью молекулярно-генетических исследований удалось внести существенный вклад в исследование различных острых и хронических заболеваний [4]. Именно молекулярно-генетические исследования совершили прорыв в определении причин болезней многих заболеваний человека. Их значимость, влияние генов на различные заболевания, структуру и связь с огромным количеством патологий нельзя недооценивать [5].

В эпоху борьбы с пандемией общепринятой мировой тенденцией остаётся изучение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), помимо изучения только лишь генов. Ученые всего мира – биологи, вирусологи, биохимики, генетики - углубились в проблему на молекулярно-генетическом уровне [6].

Цель исследования: провести анализ научных исследований, монографий, посвященных молекулярно-генетическим маркерам сердечно-сосудистой болезни у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Так, например, особое внимание уделяется гену ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент). Ген ACE2 охватывает 39,98 т.п.н. геномной ДНК и содержит 18 экзонов. Он картирован на хромосоме X в положении Xp22.8 [7]. Экспрессия данного гена происходит в кишечнике, сосудах, легких, сердце, почках, надпочечниках, щитовидной железе, мышцах. ACE2 кодирует белок, состоящий из 805 аминокислот. Также известно, что ACE2 – это пептидаза, экспрессируемая на поверхности эпителиальных клеток легких и других тканей, которая регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым контролируя артериальное давление [7]. У всех людей экспрессия клеточного ACE2 разная. Но учёными было доказано, что сверхэкспрессия ACE2 может стать причиной более тяжёлых форм новой

коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме того, недавно были описаны новые полиморфизмы ACE2 в популяциях человека. Например, исследовались однонуклеотидные полиморфизмы rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G), и они показали значительную устойчивость к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [8].

Как уже было сказано, ACE2 регулирует работу РААС, а значит влияет на работу сосудов и обладает антифибротическим действием. Нарушение ACE2 приводит к повышению уровня ангиотензина II и нарушению сердечной деятельности. Сообщалось о снижении уровня сердечного ACE2 при гипертонической болезни и сахарном диабете II типа (низкая экспрессия мРНК ACE2 была связана с АГ, дислипидемией и/или сердечной недостаточностью) [9]. Полиморфизм гена ACE2 был впервые задокументирован в китайской популяции, и было выявлено, что мутация rs2158083 в значительной степени связана с патологическими изменениями артериального давления, и мутация ACE2 rs21068809 (C>T) чаще всего была связана с клиническими проявлениями артериальной гипертензии [10].

Предположительно на течение и исход заболевания новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы влияет полиморфизм гена ACE2, а на восприимчивость к SARS-CoV-2 – уровень экспрессии мРНК ACE2 человека и полиморфизм белка ACE2 [11]. Что касается самого вируса SARS-CoV-2, то, когда данный вирус связывается с рецептором ACE2, то образуется мембранно-ассоциированная часть, которая, вероятно, подвергается трансконформационным модификациям после связывания, что позволяет слиться с мембраной [11].

Белок ACE2, расположенный на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток легких, чувствителен к вирусу SARS-CoV-2, в связи с чем дыхательные пути человека достаточно легко инфицируются [12]. Можно предположить, что уровень экспрессии ACE2 коррелирует с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [12]. По-видимому, у мужчин более высокая экспрессия ACE2 в легких, чем у женщин, а у азиатских людей экспрессия ACE2 выше, чем у представителей европеоидной расы и афроамериканцев, о чём свидетельствуют результаты мировых исследований [13]. Поскольку ACE2 кодируется геном, расположенным на X-хромосоме, а мужчины экспрессируют больше ACE2, чем женщины, можно предположить, что в зависимости от аллеля, экспрессируемого женщинами, они могут считаться менее чувствительными к наиболее серьезным побочным эффектам инфекции [12; 13]. По данным мировых исследований уже можно сделать вывод, что мужской пол является фактором риска у лиц с поражением сердечно-сосудистой системы и перенесённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [14]. Мужчины составляют от 66% до 75% наиболее тяжелых случаев COVID-19 [14]. При тяжелом течении COVID-19 присутствие вирусного

рецептора в тканях, отличных от легких, может объяснить полиорганную недостаточность, которую мы зачастую наблюдаем в клинической практике [14].

Проводилась серия исследований среди 318 пациентов (средний возраст составил $59,6 \pm 17,3$ года, из них мужчин 62,6%) с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы [15]. Далее эти пациенты были сгруппированы в зависимости от тяжести проявления вирусной инфекции: амбулаторные ($n = 104$, 32,7%), госпитализированные в стационар ($n = 73$, 23,0%), в отделение интенсивной терапии (ОИТ) ($n = 84$, 26,4%) и умершие ($n = 57$, 17,9%) [15]. Было выбрано 8 однонуклеотидных полиморфизмов: rs2074192, rs1978124, rs2106809, rs2285666 гена ACE2; rs5183, rs5185, rs5186 гена AGTR1; rs4646994 гена ACE [15]. По результатам исследования, четыре ОНП в ACE2 были связаны с тяжестью заболевания, а rs2074192 и rs1978124, наоборот, продемонстрировали защитный эффект, предполагая сверхдоминантную модель наследования (G/A против GG-AA, ОШ = 0,32, 95% ДИ = 0,12-0,82; $p = 0,016$ и A/G против AA-GG, ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,14-0,96, $p = 0,038$ соответственно) [15]. Однонуклеотидные полиморфизмы rs2106809 и rs2285666 ассоциировались с повышенным риском госпитализации и тяжестью течения заболевания при рецессивных моделях наследования (C/C vs. T/C-T/T, ОШ = 11,41, 95% ДИ: 1,12-115,91; $p = 0,012$) и (A/A против GG-G/A, ОШ = 12,61, 95% ДИ: 1,26-125,87; $p = 0,0081$) [15]. Как и ожидалось, пожилой возраст (ОШ = 1,47), мужской пол (ОШ = 1,98) и сопутствующие заболевания (ОШ = 2,52) увеличивали риск госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти по сравнению с более благоприятным амбулаторным течением [15]. Многофакторный анализ продемонстрировал роль определенных генотипов (ACE2) в тяжести течения COVID-19 (ОШ: 0,31, ОШ 0,37 для rs2074192 и rs1978124 и ОШ = 2,67, ОШ = 2,70 для rs2106809 и rs2285666 соответственно) [15]. Равновесие Харди - Вайнберга в госпитализированной группе для I/D ОНП при АПФ не показало ассоциацию с заболеванием ($p < 0,05$) [15]. Также никакой связи между заболеванием COVID-19 и различными ОНП гена AGTR1 не было выявлено при многофакторном анализе, следовательно, генотип A/A для rs5183 показал более высокий риск госпитализации у пациентов с сопутствующими заболеваниями [15]. Таким образом было определено, что различные генетические варианты ACE2 были связаны с тяжелым течением и группами смерти пациентов с COVID-19 [15]. А полиморфизмы ACE2 в популяции могут моделировать тяжесть инфекции COVID-19 независимо от других известных маркеров, таких как пол, возраст и сопутствующие заболевания [15].

Для ACE2 rs2285666 генотип GG или аллель G был значительно связан с почти двукратным увеличением риска заражения SARS-CoV-2 и трехкратным увеличением риска

развития серьезного заболевания или летального исхода от COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [16].

Что касается однонуклеотидных полиморфизмов и их связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, то российскими учеными был определен способ риска развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с помощью генетических маркеров [17]. Также было проведено исследование, в которое были включены 210 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, последовательно поступивших в региональный сосудистый центр города Новосибирска [18]. Отобраны 4 однонуклеотидных полиморфизма, которые показали свою ассоциацию с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1, картирован на хромосоме 1), rs9349379 гена PNACTR1 (регулятор 1 актина и фосфатазы, локализован на хромосоме 6p24.1), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor, расположен на хромосоме 20q11.22), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2, локализован на хромосоме 4q26) [18]. По результатам данного исследования было выявлено, что носительство генотипа CC rs2820315 гена LMOD ассоциировано с повышенным риском развития ОИМпST в 1,87 раза (95% ДИ 1,286-2,722, $p=0,016$) [18]. Носители генотипа CT полиморфизма rs2820315 имеют сниженный риск развития ОИМпST (ОШ 0,633; 95% ДИ 0,436-0,918, $p=0,016$) [18].

Другим важным компонентом в выявлении особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы является иммунитет. Иммунитет является очень важной частью в защите хозяина и его взаимодействии с инфекционными заболеваниями [19]. Он включает в себя три отдельных, но взаимосвязанных ключевых аспекта: уязвимость, иммунный ответ и защиту, а также потенциальную иммунную патологию [19]. Поскольку SARS-CoV-2 является новым коронавирусом без предшествующего иммунного ответа, всё население стало восприимчиво к нему практически сразу без коллективного иммунитета [19]. Подобная ситуация происходила в случае пандемий гриппа, таких как пандемии 1918, 1957, 1968 годов и, совсем недавно, пандемия свиного гриппа в 2009 году [19]. Уровни TNF α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , IFN γ , ИЛ-2 и ИЛ-10 были зарегистрированы как воспалительные цитокины при COVID-19 [19]. NK-клетки также реагируют и генерируют цитокины, такие как ИЛ-12 и ИЛ-2, а также IFN γ , TNF α и ИЛ-6, причем все эти цитокины амплифицируются в цитокиновом шторме COVID-19 [19].

Стоит отметить, какую важную роль играет ИЛ-6. ИЛ-6 является одним из наиболее известных провоспалительных цитокинов [20]. Повышенный уровень регистрируется у пациентов с COVID-19, особенно с тяжелым или критическим течением заболевания [20]. С каждым годом копятя данные о значимости ИЛ-6 в качестве прогностического маркера при COVID-19 [20]. Поскольку ИЛ-6 является лекарственной мишенью для некоторых

воспалительных заболеваний, фармакологические блокаторы сигнального пути ИЛ-6 были переназначены для сдерживания аномального высвобождения цитокинов, вызванного SARS-CoV-2 [20].

В десяти когортных исследованиях ($n=1798$) у пациентов, госпитализированных в стационар, изучался иммунологический ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сердечно-сосудистой патологией, средний возраст был $54,8 \pm 14,4$ года, из них 42% были женщинами [21]. Смертность среди пациентов с диагнозом COVID-19 составила 22% [22-24]. В целом во всех включенных исследованиях было выявлено повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 [25-27]. Также в других исследованиях были выявлены более высокие уровни ИЛ-6 среди пациентов с более тяжелым течением COVID-19 [28; 29]. По сравнению с пациентами с неосложненным заболеванием уровни ИЛ-6 у пациентов с осложненным COVID-19 были в 2,9 раза выше (шесть исследований; $n = 1302$ пациента; 95% ДИ, 1,17–7,19; $P < 0,001$) [28; 29]. Примечательно, что исходные уровни ИЛ-6 положительно коррелировали с двусторонним поражением легких ($r = 0,45$, $P = 0,001$) и максимальной температурой тела ($r = 0,52$, $P = 0,001$) в ретроспективном когортном исследовании, проведенном учеными [26]. Среди 30 пациентов, у которых оценивался уровень ИЛ-6, до и после лечения у 26 (87%) пациентов было значительно снижено ИЛ-6 в соответствии с улучшением результатов компьютерной томографии легких [28; 29]. Напротив, среди четырех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирующее клиническое ухудшение, у трех (75%) отмечалось повышение уровня ИЛ-6 [28; 29]. Точно так же ученые выявили значительно более высокие уровни ИЛ-6 среди пациентов, умерших от COVID-19, по сравнению с выжившими ($11,4 \pm 8,5$ пг/мл против $6,8 \pm 3,6$ пг/мл, $P < 001$) [28; 29].

В другом исследовании ученые показали зависимость между уровнями ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 и ОРДС, требующих ИВЛ [30]. Результаты показали пропорциональное увеличение уровней ИЛ-6 и фибриногена, демонстрируя связь между воспалением и прокоагулянтными изменениями [30]. Также анализ выявил повышение уровня ИЛ-6, связанное с повышенной смертностью у пациентов с COVID-19 [30]. Таким образом, ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Если говорить о фибриногене, то он также является важной составляющей в особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы. Фибриноген представляет собой гликопротеиновый комплекс, который ферментативно преобразуется тромбином в фибрин во время повреждения ткани, вызывая свертывание крови и остановку кровотечения. Американские ученые исследовали влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на каскад коагуляции в лабораторных условиях

[31]. Они сообщили о высокой экспрессии генов прокоагулянтного фактора фибриногена (FGB, FGG) в мононуклеарных клетках, инфицированных вирусом [31]. В анализе, проведенном китайскими учеными, оценивалась функция свертывания крови у 303 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией [32]. Результаты показали, что уровень фибриногена $>7,0$ г/л негативно сказывается на исходе: у 5,7% пациентов такой уровень фибриногена отмечался с легким течением заболевания, а у 19,1% - с тяжелым течением заболевания [32].

Заключение: проанализировав большое количество как зарубежных, так и отечественных исследований, можно сказать, что мы только вступаем на путь поиска ответа лечения у пациентов с перенесённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с поражением сердечно-сосудистой системы. Очевидно, что исследований по поиску новых генетических маркеров, однонуклеотидных полиморфизмов в мире, а особенно в Российской Федерации, крайне мало, что повышает актуальность данной тематики. Проявление экспрессии генов, большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, изменения в гемостазе дают нам возможность для поиска новых возможностей стратегий лечения этой сложной когорты коморбидных пациентов.

Мы с уверенностью уже можем сказать, что ответы на все вопросы будут найдены исключительно в комплексных подходах путем объединения иммунологических идентификаций вируса возбудителя и других экспертных знаний. Эта пандемия не похожа ни на одну другую тем, что она возникла в то же время, когда человечество овладело замечательными молекулярными данными и информационными инструментами. Это серьезное испытание для нашей цивилизации использовать этот потенциал для всеобщего блага. На эти вопросы необходимо ответить с помощью научных и клинических исследований высочайшего качества, поскольку нынешняя пандемия коронавируса может быть не последней.

Список литературы

1. Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Мукарамов И., Барбарич В.Б., Пархоменко О.М., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 10. С. 86-90. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-90.
2. Шпагина Л.А., Камнева Н.В., Шпагин И.С., Котова О.С., Аникина Е.В., Герасименко Д.А. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких

в сочетании с сердечной недостаточностью // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. № 5. С. 541-551.

3. Барбараш О.Л., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы // Российский кардиологический журнал. 2022. № 1. С. 82-88.

4. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Лихенко-Логвиненко К.В. Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. 2022. № 18. С. 30-39.

5. Афтанас Л.И., Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Паначева Л.А., Камнева Н.В., Ерихова С.М. Клеточно-молекулярные особенности воспаления и выживаемость больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия неорганической пыли // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. № 6. С. 35-43.

6. Капуста А.А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции – COVID-19 (литературный обзор) // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции. (Саратов, 27 января 2021 года). Саратов, 2021. С. 17-29.

7. Devaux A C., Rolain J., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome // Journal of microbiology, immunology, and infection. 2020. Vol. 53, Is. 3. P.425-435.

8. Hussain M., Jabeen N., Raza F., Shabbir S., Baig A. A., Amanullah A., Aziz B. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein // Journal of medical virology. 2020. Vol. 92, Is. 9. P.1580-1586.

9. Tikellis C., Pickering R., Tsorotes D., Du X.J., Kiriazis H., Nguyen-Huu T.P. Interaction of diabetes and ACE2 in the pathogenesis of cardiovascular disease in experimental diabetes // Clinical science. 2012. Vol. 123. P. 519–529.

10. Malard L., Kakinami L., O'Loughlin J., Roy-Gagnon M.H., Labbe A., Pilote L. The association between the angiotensin-converting enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents // BMC medical genetics. 2013. Vol. 14, Is. 117.

11. Lambert D., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I. Tumor necrosis factor- convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // The Journal of biological chemistry. 2005. Vol. 280, Is. 34. P. 30113–30119.

12. Qiao Y., Wang X.-M., Mannan R., Pitchiaya S., Zhang Y., Wotring J.W., Xiao L., Robinson D.R., Wu Y.-M., Tien J.C.-Y. Targeting transcriptional regulation of SARS-CoV-2 entry factors ACE2 and TMPRSS2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021. Vol. 118 DOI: 10.1073/pnas.2021450118.
13. Dong M., Zhang J., Ma X., Tan J., Chen L., Liu S., Xin Y., Zhuang L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19 // *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2020. Vol. 131. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
14. Devaux A C., Rolain J., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome // *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020. Vol. 53, Is. 3. P. 425-435. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.04.015.
15. Molina M., Rocamora E., Bendicho A., Vazquez E., Zorio E., Rodriguez F., Ortuno C., Rodriguez A., Sanchez-Lopez A., Rubio R., Moreno-Docon A., Marcos J.P., Pavia P., Villa R., Blanes J. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease // *PloS one*. 2022. Vol. 17, Is. 2. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140.
16. Mohlendick B., Schonfelder K., Breuckmann K., Elsner C., Babel N., Balfanz P., Dahl E., Dreher M., Fistera D., Herbstreit F., Holzer B., Koch M., Kohnle M., Marx N., Risse J., Schmidt K., Skrzypczyk S., Sutharsan S., Taube C., Westhoff H.T., Jockel K., Dittmer U., Siffert W., Kribben A. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 // *Pharmacogenet Genomics*. 2021. Vol. 31, Is. 8. P. 165-171. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000436.
17. Патент № 2711623 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ определения риска развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием генетических маркеров: № 2019129933: заявл. 23.09.2019: опубл. 17.01.2020 / Толмачева А.А., Рагино Ю.И., Максимов В.Н., Ложкина Н.Г., Козик В.А., Воскобойников Ю.Е., Воевода М.И.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" ИЦИГ СО РАН.
18. Ложкина Н.Г., Козик В.А., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Найдена Е.А., Стафеева Е.А., Барбарич В.Б., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, №10. С. 53–57. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-53-57.

19. Chen Y., Klein S., Garibaldi B., Li H., Wu H., Wu C., Osevala N., Li T., Margolick J., Pawelec G., Leng S. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention // *Ageing research reviews*. 2021. Vol. 65. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205.
20. Potere N., Batticciotto A., Vecchie A., Porreca E., Cappelli A., Abbate A., Dentali F., Bonaventura A. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19 // *Expert review of clinical immunology*. 2021. Vol. 17, Is. 6. P.601-618. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1919086.
21. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis // *Reviews in medical virology*. 2020. Vol. 30, Is. 6. P. 1-9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
22. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., Deng Y., Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020. Vol. 6, Is. 43 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
23. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10223. P. 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
24. Huang Y., Tu M., Wang S., Chen S., Zhou W., Chen D., Zhou L., Wang M., Zhao Y., Zeng W., Huang Q., Xu H., Liu Z., Guo L. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis // *Travel medicine and infectious disease*. 2020. Vol. 36. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101606.
25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10223. P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J., Cheng J., Zhang X., Zhao Y., Xia Z., Zhang L., Wu G., Yi J. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 // *EMBO molecular medicine*. 2020. Vol. 12, Is. 7. DOI: 10.15252/emmm.202012421.
27. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. Vol. 71, Is. 15. P. 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
28. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive care medicine*. 2020. Vol. 46, Is. 5. P. 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

29. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in immunology*. 2020 Vol. 11. P. 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
30. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Baryshnikova E., Dei Poli M., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. Vol. 18, Is. 7. P.1747-1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
31. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020 Vol. 127. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
32. Zou Y., Guo H., Zhang Y., Zhang Z., Liu Y., Wang J., Lu H., Qian Z. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China // *Bioscience trends*. 2020. Vol. 14, Is. 4. P. 285-289. DOI: 10.5582/bst.2020.03086.