



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-197>

© НИКОЛАЕВА Л.И., СТУЧИНСКАЯ М.Д., ДЕДОВА А.В., ШЕВЧЕНКО Н.Г., ХЛОПОВА И.Н., КРУЖКОВА И.С., МЕРКУЛОВА Л.Н., КИСТЕНЕВА Л.Б., КОЛОБУХИНА Л.В., МУКАШЕВА Е.А., КРАСНОСЛОБОДЦЕВ К.Г., ТРУШАКОВА С.В., КРЕПКАЯ А.С., КУПРИЯНОВ В.В., НИКИТЕНКО Н.А., ХАДОРИЧ Е.А., БУРМИСТРОВ Е.М., ТЮРИН И.Н., АНТИПЯТ Н.А., БУРЦЕВА Е.И., 2023

Ассоциация полиморфных вариантов генов системы гемостаза с течением COVID-19

Николаева Л.И.¹✉, Стучинская М.Д.¹, Дедова А.В.¹, Шевченко Н.Г.¹, Хлопова И.Н.¹, Кружкова И.С.^{1,2}, Меркулова Л.Н.¹, Кистенева Л.Б.¹, Колобухина Л.В.^{1,2}, Мукашева Е.А.¹, Краснослободцев К.Г.¹, Трушакова С.В.¹, Крепкая А.С.¹, Куприянов В.В.¹, Никитенко Н.А.¹, Хадорич Е.А.¹, Бурмистров Е.М.¹, Тюрин И.Н.², Антипят Н.А.², Бурцева Е.И.¹

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, 125367, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. COVID-19 характеризуется разнообразным течением: от бессимптомного до тяжелого с летальным исходом. Комплекс неблагоприятных факторов инфицированного организма во многом определяет течение и исход болезни.

Цель работы – выявить возможные ассоциации полиморфных генов системы гемостаза с течением COVID-19.

Материалы и методы. ДНК выделяли из крови инфицированных пациентов ($n = 117$) и здоровых добровольцев, вошедших в группу сравнения ($n = 104$). Среди инфицированных пациентов были выделены 4 группы: 3 группы – в зависимости от тяжести состояния, которую оценивали по NEWS2, и группу, в которую включали пациентов, перенесших инфекцию бессимптомно. Определение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов *FGB* (-455 G/A), *FII* (20210 G/A), *FV* (1691 G/A), *FVII* (10976 G/A), *FXIII A1* (103 G/T), *ITGA2* (807 C/T), *ITGB3* (1565 T/C), *SERPINE1* (-675 5G/4G) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции, используя набор «Генетика гемостаза» («ДНК-Технология», Россия).

Результаты. Достоверных различий в аллельных вариантах анализируемых генов между группой пациентов и здоровыми участниками не выявлено. Однако при анализе показателей групп пациентов, различающихся по тяжести COVID-19, относительно группы пациентов, бессимптомно перенесших инфекцию, была обнаружена достоверная ассоциация ОНП гена *SERPINE1* (-675 5G/4G) с течением инфекции ($p = 0,0381$; $p = 0,0066$; $p = 0,0009$). Установлено, что по мере увеличения степени тяжести COVID-19 доля аллеля 5G гена *SERPINE1* (-675 5G/4G) снижалась, а доля аллеля 4G увеличивалась ($p = 0,005$; $p = 0,009$; $p = 0,0005$). Аналогичные процессы наблюдались для генотипов 5G/5G и 4G/4G.

Обсуждение. Анализ вклада ОНП генов системы гемостаза показал, что фибринолитическое звено ассоциировано с тяжестью COVID-19. Полиморфизм гена этого звена *SERPINE1* (-675 5G/4G) имел достоверную связь с течением COVID-19.

Заключение. Впервые обнаружено, что ОНП гена *SERPINE1* (-675 5G/4G) ассоциирован с тяжестью COVID-19. Генотип 5G/5G этого гена может рассматриваться как маркер более легкого течения инфекции, генотип 4G/4G – более тяжелого.

Ключевые слова: COVID-19; полиморфизм генов гемостаза; ассоциация с клиническим течением

Для цитирования: Николаева Л.И., Стучинская М.Д., Дедова А.В., Шевченко Н.Г., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Меркулова Л.Н., Кистенева Л.Б., Колобухина Л.В., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Трушакова С.В., Крепкая А.С., Куприянов В.В., Никитенко Н.А., Хадорич Е.А., Бурмистров Е.М., Тюрин И.Н., Антипят Н.А., Бурцева Е.И. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы гемостаза с течением COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(5): 445–453. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-197> EDN: <https://elibrary.ru/guttrz>

Финансирование. Исследования выполнены в рамках государственного задания (номер гос. регистрации 122021800184–3) без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ ИКБ № 1 (протоколы № 11/А от 16.10.2020 и № 8 от 28.12.2022).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-197>

Association of polymorphic variants of hemostatic system genes with the course of COVID-19

Lyudmila I. Nikolaeva¹✉, Maya D. Stuchinskaya¹, Anna V. Dedova¹, Nadezhda G. Shevchenko¹, Irina N. Khlopova¹, Irina S. Kruzhkova^{1,2}, Lilya N. Merkulova^{1,2}, Lidya B. Kisteneva^{1,2}, Lyudmila V. Kolobukhina^{1,2}, Evgenya A. Mukasheva¹, Kirill G. Krasnoslobodtsev¹, Svetlana V. Trushakova¹, Anastasia S. Krepkaya¹, Victor V. Kuprianov¹, Natalia A. Nikitenko¹, Elizaveta A. Khadorich¹, Egor M. Burmistrov¹, Igor N. Tyurin², Natalia A. Antipyat², Elena I. Burtseva¹

¹N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia;

²Infection Diseases Clinical Hospital Number 1, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. COVID-19 is characterized by a varied clinical course.

The aim of the work was to identify associations of SNPs in hemostatic system genes with COVID-19.

Materials and methods. DNA was isolated from blood samples of COVID-19 patients ($n = 117$) and healthy participants ($n = 104$). All patients were divided into 3 groups, depending on disease severity assessed by NEWS2. Another group consisted of participants, who had asymptomatic infection in the past. Determination of SNPs of the genes *FGB* (-455 G/A), *FII* (20210 G/A), *FV* (1691 G/A), *FVII* (10976 G/A), *FXIII A1* (103 G/T), *ITGA2* (807 C/T), *ITGB3* (1565 T/C), *SERPINE1* (-675 5G/4G) were performed by PCR using the Genetics of Hemostasis kit (DNA-Technology, Russia).

Results. In analyzed SNPs, no significant differences were detected between the group of COVID-19 patients and healthy participants. However, a significant association was revealed for gene *SERPINE1* (-675 5G/4G), when patient groups, differing in the disease severity, were analyzed relative to the group of participants with asymptomatic infection ($p = 0.0381$; $p = 0.0066$; $p = 0.0009$). It was found that as COVID-19 severity scores increased, the proportion of 5G allele of gene *SERPINE1* decreased, and the proportion of the 4G allele increased ($p = 0.005$; $p = 0.009$; $p = 0.0005$). Similar associations were observed for genotypes 5G/5G and 4G/4G.

Discussion. The gene *SERPINE1* (-675 5G/4G) is associated with the severity of COVID-19.

Conclusion. For the first time, it was discovered that 5G/5G genotype of gene *SERPINE1* (-675 5G/4G) can be a marker of a milder course of COVID-19, and the 4G/4G genotype – of a more severe one.

Keywords: COVID-19; hemostatic gene polymorphism; association with clinical course

For citation: Nikolaeva L.I., Stuchinskaya M.D., Dedova A.V., Shevchenko N.G., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Merkulova L.N., Kisteneva L.B., Kolobukhina L.V., Mukasheva E.A., Krasnoslobodtsev K.G., Trushakova S.V., Krepkaya A.S., Kuprianov V.V., Nikitenko N.A., Khadorich E.A., Burmistrov E.M., Tyurin I.N., Antipyat N.A., Burtseva E.I. Association of polymorphic variants of hemostatic system genes with the course of COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(5): 445–453. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-197> EDN: <https://elibrary.ru/guttrz>

Funding: The research was carried out within the framework of a state assignment (state registration number 122021800184–3) without additional funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical statement. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the ethical committee of Infection Diseases Clinical Hospital No. 1 (protocols No. 11/A of October 16, 2020 and No. 8 of December 28, 2022).

Введение

Появление новой коронавирусной инфекции в 2019 г., получившей название Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), стало глобальной проблемой здравоохранения. Этиологическим агентом этой инфекции оказался новый вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), принадлежащий к порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* [1]. Ранее, в 2002 и 2015 гг., произошли кратковременные

вспышки тяжелых респираторных заболеваний, которые были вызваны двумя близкими зоонозными коронавирусами: SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) [2].

Вирус SARS-CoV-2 чаще всего передается воздушно-капельным путем, и основным местом его репликации являются клетки дыхательного эпителия. Вирус может также поражать желудочно-кишечный тракт, нервную систему, сердце, печень, почки и другие органы. Чаще всего летальный исход при

COVID-19 происходит из-за пневмонии и полиорганной недостаточности. По данным Всемирной организации здравоохранения, осенью 2023 г. в мире было зафиксировано 771 191 203 случая заболевания, из которых 6 961 014 случаев завершились летальным исходом¹.

Для COVID-19 характерны разные варианты клинического течения болезни: от бессимптомного до тяжелого, иногда завершающегося летальным исходом. У значительной доли инфицированных лиц врожденный и приобретенный иммунитет обеспечивают ограничение вирусной репликации и элиминацию вируса. Вероятно, тяжелое течение COVID-19 является мультикомпонентным сбоем в функционировании разных систем организма. В пользу этого свидетельствует более частое тяжелое течение у возрастных пациентов. Выделяют несколько факторов, предрасполагающих к более тяжелому течению болезни. Прежде всего, это неспособность иммунной системы ограничивать вирусную инфекцию, наличие хронических заболеваний дыхательной системы, склонность к развитию системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма», нарушения в функционировании системы свертывания крови. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечают коагулопатию, тромбозы, микротромбозы, системное внутрисосудистое свертывание [3, 4]. Есть данные, что инфицирование эндотелия сосудов приводит к формированию тромбов и ишемии в лимфоузлах [5]. При тяжелом течении COVID-19 отмечают высокие уровни D-димера и фибриногена [6], что отражает избыточное воспаление, вызванное повышенным уровнем провоспалительного цитокина IL-6 [7].

Внутрисосудистая коагуляция при COVID-19 может зависеть от варибельности функциональной активности белков системы гемостаза, которая обусловлена генетическим полиморфизмом. Изучению вклада полиморфизма разных генов как фактора, обладающего влиянием на чувствительность к SARS-CoV-2 и на разное течение COVID-19, уделялось большое внимание [8–10]. К настоящему времени в геноме человека удалось выявить 49 полиморфных вариантов, ассоциированных с более тяжелым течением COVID-19 [11]. В большинстве работ по анализу генетической предрасположенности к тяжелому течению инфекции проводили сравнительные обширные геномные ассоциативные исследования с выявлением генов и их ондонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, и у лиц, входящих в соответствующую популяцию (так называемые исследования GWAS – genome-wide association study). В настоящей статье тоже выполнено сравнительное исследование, где сопоставляли ОНП генов гемостаза у пациентов с COVID-19, различающихся по клинической тяжести течения инфекции, а также с группой здоровых лиц.

Целью исследования являлся анализ возможно вклада полиморфизма генов системы гемостаза,

а именно плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев, в разные варианты течения COVID-19.

Материалы и методы

Пациенты и группы. Образцы венозной крови были собраны от 117 пациентов в период: с октября 2020 г. по август 2023 г. Все пациенты имели вирусологически подтвержденный диагноз COVID-19, тяжесть их состояния при поступлении в клинику оценивали по шкале National Early Warning System 2 (NEWS2). В исследовании участвовали 57 мужчин и 60 женщин, медиана возраста составила 50,0 года.

В соответствии с тяжестью перенесенного заболевания пациенты были поделены на 4 группы с учетом баллов по шкале NEWS2. В 1-ю группу были включены пациенты, перенесшие COVID-19 бессимптомно ($n = 20$). В этой группе преобладали женщины ($n = 13$; 65%), медиана возраста составила 55,0 года, большая часть пациентов (65%) относилась к возрастной группе 40–69 лет. Во 2-ю группу были включены пациенты, состояние которых было оценено в 0 или 1 балл ($n = 33$). Доля женщин в этой группе составила 57,6% ($n = 19$), мужчин – 42,4% ($n = 14$), медиана возраста – 38,0 года, основная часть пациентов (84,8%) принадлежала к возрастной группе 30–69 лет. В 3-ю группу были включены пациенты, чье состояние было оценено в 2–4 балла ($n = 34$). Доля женщин составила 47% ($n = 16$), мужчин – 53% ($n = 18$), медиана возраста – 55,0 года, основная возрастная группа (91%) – 18–79 лет. В 4-ю группу были включены пациенты, тяжесть состояния которых была оценена в 5–9 баллов ($n = 30$). Доля женщин составила 40% ($n = 12$), мужчин – 60% ($n = 18$), медиана возраста – 60,0 года, основная возрастная группа (77,9%) – 30–79 лет.

Группа сравнения была сформирована из 104 здоровых добровольцев, проживающих в Московском регионе. Доля мужчин составила 20,2% ($n = 21$), женщин – 79,8% ($n = 83$), медиана возраста – 39,0 года, основная возрастная группа (84,2%) – 20–59 лет. На момент забора крови никто из участников не болел COVID-19. Однако из данных анамнеза было установлено, что все, кроме одного, переболели ранее.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ ИКБ № 1 (протоколы № 11/А от 16.10.2020 и № 8 от 28.12.2022).

Идентификацию РНК SARS-CoV-2 в клиническом материале (назальные, носоглоточные смывы) осуществляли с использованием наборов «РИБО-ПРЕП» («Интерлабсервис», Россия) согласно инструкции производителя. Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени, используя коммерческую тест-систему «SARS-CoV-2/Грипп Комплекс» («ДНК-Технология», Россия), а также набор «CDC Influenza SARS-CoV-2 (Flu SC2) Multiplex Assay» (CDC, США) на детектирующих

¹WHO. Coronavirus (COVID-19): Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>

амплификаторах Bio-Rad CFX-96 («Bio-Rad», США) и ДТ-лайт («ДНК-Технология», Россия).

Выделение ДНК выполняли из лейкоцитов венозной крови, используя набор реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» («ДНК-Технология», Россия).

Определение генотипов в полиморфных локусах генов, кодирующих или влияющих на экспрессию: факторов свертывания крови *FGB* (-455, rs1800790 G/A), *FII* (20210, rs1799963 G/A), *FV* (1691, rs6025 G/A), *FVII* (10976, rs6046 G/A), *FXIII A1* (103, rs5985 G/T); генов субъединиц рецептора тромбоцитов к коллагену (*ITGA2*, 807, rs1126643 C/T) и фибриногену (*ITGB3*, 1565, rs5918 T/C); гена-антагониста тканевого активатора плазминогена типа 1 (*SERPINE1*, -675, rs1799889 5G/4G) – проводили с использованием набора реагентов «Генетика гемостаза» («ДНК-Технология», Россия) и детектирующего амплификатора ДТ-лайт («ДНК-Технология», Россия).

Статистический анализ выполняли с применением пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США). Соответствие частот генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью таблиц сопряжения и критерия χ^2 , в случае малых значений сравниваемых величин (в любой ячейке менее 10) – с применением точного симметричного теста Фишера. Нулевую гипотезу отвергали при значении $p < 0,05$. Для подтверждения значимости также рассчитывали 95% доверитель-

ный интервал (ДИ) и отношение шансов (ОШ). В случаях, если величина ОШ имела значение меньше 1, указывали шансы исхода (ШИ). Последний показатель рассчитывали как величину, обратную ОШ. Тетраэрический показатель связи (он же коэффициент Бравэ, r_B), рассчитывали по общепринятой формуле Бравэ.

Результаты

Результаты анализа полиморфных локусов генов системы гемостаза для группы сравнения представлены в **табл. 1**.

Результаты анализа полиморфных локусов генов системы гемостаза для пациентов с COVID-19 представлены в **табл. 2**.

Достоверных различий в частоте обнаружения доминантных и рецессивных аллелей во всех анализируемых генах в группе сравнения и у пациентов с COVID-19 не было обнаружено (**табл. 2**). В связи с этим был выполнен анализ ОНП в 4 группах пациентов с COVID-19, различающихся по тяжести болезни, оцененной в баллах (сведения в разделе «Материалы и методы»).

Частота обнаружения аллелей значимо различалась только для ОНП гена *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G) (**табл. 3**). Доля аллеля 5G постепенно снижалась от 1-й к 4-й группе. А доля аллеля 4G увеличивалась от 1-й к 4-й группе.

Таблица 1. Генотипы и аллели полиморфных локусов генов в группе сравнения (n = 104)

Table 1. Genotypes and alleles of polymorphic gene loci in the comparison group (n = 104)

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	<i>FGB</i> (rs1800790 G>A)	<i>F2</i> (rs179963 G>A)	<i>F5</i> (rs6025 G>A)	<i>F7</i> (rs6046 G>A)	<i>F13A1</i> (rs5985 G/T)	<i>SERPINE1</i> (rs1799889 5G>4G)	<i>ITGA2</i> (rs1126643 C>T)	<i>ITGB3</i> (rs5918 T>C)
Доминантный генотип, n Dominant genotype, n	60	103	98	67	49	24	48	73
Гетерозиготный и рецессивный генотипы, n Heterozygous and recessive genotype, n	44	1	6	37	55	80	56	31
Аллель доминантная/рецессивная, n (%) Allele dominant/recessive, n (%)	160/48 (76,9/23,1)	207/1 (99,5/0,5)	202/6 (97,1/2,9)	168/40 (80,8/19,2)	136/72 (65,4/34,6)	97/111 (46,6/53,4)	135/73 (64,9/35,1)	177/31 (85,1/14,9)

Таблица 2. Генотипы и аллели полиморфных локусов генов у пациентов с COVID-19 (n = 117)

Table 2. Genotypes and alleles of polymorphic gene loci in COVID-19 patients (n=117)

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	<i>FGB</i> (rs1800790 G>A)	<i>F2</i> (rs179963 G>A)	<i>F5</i> (rs6025 G>A)	<i>F7</i> (rs6046 G>A)	<i>F13A1</i> (rs5985 G/T)	<i>SERPINE1</i> (rs1799889 5G>4G)	<i>ITGA2</i> (rs1126643 C>T)	<i>ITGB3</i> (rs5918 T>C)
Доминантный генотип, n (p) Dominant genotype, n (p)	62 (0,4830)	115 (1,0000)	114 (0,3119)	89 (0,0579)	63 (0,3178)	28 (0,8812)	40 (0,0697)	93 (0,1107)
Гетерозиготный и рецессивный генотипы, n (p) Heterozygous and recessive genotype, n (p)	55 (0,4830)	2 (1,0000)	3 (0,3119)	28 (0,0579)	54 (0,3178)	89 (0,8812)	77 (0,0697)	24 (0,1107)
Аллель доминантная/рецессивная, % (p) Allele dominant/recessive, % (p)	74,4/25,6 (0,5312)	99,2/0,8 (1,0000)	98,7/1,3 (0,3169)	87,6/12,4 (0,0501)	73,9/26,1 (0,0505)	47,4/52,6 (0,8662)	59,8/40,2 (0,4296)	88,5/11,5 (0,2956)

Примечание. Величина p рассчитана относительно данных группы сравнения.

Note. The p value was calculated relative to the comparison group data.

Частоты встречаемости различных генотипов полиморфного локуса гена *SERPINE1* пациентов с COVID-19 представлены в **табл. 4**.

Статистические показатели ассоциации отдельных генотипов и аллелей, рассчитанные по 4 группам инфицированных пациентов, представлены в **табл. 5**.

Шанс выявления генотипа 5G/5G у участников, перенесших COVID-19 бессимптомно, относительно пациентов с более тяжелым течением инфекции был высоким (ОИШ от 3,819 до 11,000). Нижняя граница 95% ДИ во всех случаях была более 1,0. Коэффициент связи (r_B) факта наличия генотипа 5G/5G (rs1799889) гена *SERPINE1* в группе бессимптомно перенесших COVID-19 относительно групп с более тяжелым течением инфекции (2, 3, 4-я группы) свидетельствовал о наличии умеренной связи ($> 3,0$). Очевидно, существуют другие факторы, влияющие на тяжесть течения инфекции. Коэффициент связи (r_B) факта наличия генотипа 4G/4G (rs1799889) гена *SERPINE1* в группе бессимптомно перенесших COVID-19 относительно 4-й группы пациентов соответствовал слабой связи ($< 3,0$). Тем не менее только в этой паре групп при сравнении частот аллелей 5G и 4G величина коэффициента связи соответствовала умеренной силе.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что достоверных различий в аллельных вариантах полиморфных локусов 8 генов системы гемостаза между группами пациентов с COVID-19 (инфицированные) и здоровыми добровольцами (неинфицированные) не выявлено. Очевидно, это связано с тем, что в исследовании не была предусмотрена группа пациентов с летальным исходом. Кроме того, почти все участники группы сравнения переболели COVID-19, но в более ранний временной период. Поэтому, в представленном исследовании были сопоставлены ОНП изучаемых генов в группах с постепенно увеличивающейся тяжестью COVID-19, что позволило выявить значимые различия, которые ранее не удавалось обнаружить.

Анализ ОНП 8 генов системы гемостаза в группах пациентов с COVID-19, имевших разную тяжесть клинического течения, и участниками, перенесшими эту инфекцию бессимптомно, выявил достоверные различия только в ОНП одного гена *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G). Генотип 5G/5G был ассоциирован с более легким течением инфекции, а генотип 4G/4G – с более тяжелым. Частота выявления аллеля 5G гена *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G) в настоящем исследовании составила 47% (табл. 1, 2), что соответствует

Таблица 3. Частоты выявления доминантных и рецессивных аллелей в четырех группах пациентов с COVID-19

Table 3. Frequencies of detection of dominant and recessive alleles in four groups of COVID-19 patients

Группа Group	<i>FGB</i> (rs1800790 G>A)	<i>F2</i> (rs179963 G>A)	<i>F5</i> (rs6025 G>A)	<i>F7</i> (rs6046 G>A)	<i>F13A1</i> (rs5985 G/T)	<i>SERPINE1</i> (rs1799889 5G>4G)	<i>ITGA2</i> (rs1126643 C>T)	<i>ITGB3</i> (rs5918 T>C)
1-я группа 1 st group	72,5/27,5	100/0	97,5/2,5	90/10	72,5/27,5	72,5/27,5	55/45	87,5/12,5
2-я группа (p)* 2 nd group (p)*	69,7/30,3 (0,8280)	98,5/0,5 (1,0000)	100/0 (0,3774)	86,4/13,6 (0,7625)	75,8/24,2 (0,8188)	44/56 (0,0050)	57,6/42,4 (0,8415)	80,3/19,7 (0,4287)
3-я группа (p)* 3 rd group (p)*	75/25 (0,8220)	100/0 (> 0,05)	100/0 (0,3704)	83,8/16,2 (0,5655)	73,5/26,5 (1,0000)	45,6/54,4 (0,0090)	55,9/44,1 (1,0000)	91,2/8,8 (0,5315)
4-я группа (p)* 4 th group (p)*	80/20 (0,4686)	98,3/1,7 (1,0000)	96,7/3,3 (1,0000)	91,7/8,3 (1,0000)	75/25 (1,0000)	36,7/63,3 (0,0005)	70/30 (0,1415)	95/5 (0,2607)

Примечание. * – достоверность различий рассчитывали относительно соответствующих показателей 1-й группы.

Note. * – the significance of the differences was calculated relative to the corresponding indicators of 1st group.

Таблица 4. Частота встречаемости различных генотипов полиморфного локуса гена *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G) в четырех группах пациентов с COVID-19

Table 4. Frequency of occurrence of various genotypes of the polymorphic locus of the *SERPINE1* gene (rs1799889 5G/4G) in four groups of COVID-19 patients

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	1-я группа (n = 20) 1 st group (n = 20)	2-я группа (n = 33) 2 nd group (n = 33)	3-я группа (n = 34) 3 rd group (n = 34)	4-я группа (n = 30) 4 th group (n = 30)
Доминантный генотип, n (p) Dominant genotype, n (p)	11	8 (0,0381)	6 (0,0066)	3 (0,0009)
Гетерозиготный генотип, n (p) Heterozygous genotype, n (p)	7	13 (0,7791)	19 (0,1670)	16 (0,2538)
Рецессивный генотип, n (p) Recessive genotype, n (p)	2	12 (0,0533)	9 (0,1810)	11 (0,0498)
Аллель доминантная/рецессивная, n (p) Allele dominant/recessive, n (p)	29/11	29/37 (0,0050)	31/37 (0,0090)	22/38 (0,0005)

Примечание. Значение p рассчитано относительно соответствующих показателей 1-й группы.

Note. The p value was calculated relative to the corresponding indicators of the 1st group.

Таблица 5. Статистические показатели ассоциации генотипов и аллелей гена *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G) с тяжестью COVID-19

Table 5. Statistical indicators of the association of genotypes and alleles of the *SERPINE1* gene (rs1799889 5G/4G) with COVID-19 severity

Генотип и аллели Genotypes and alleles	ОШ или ШИ OR or 1/OR (Chance of outcome)	95% ДИ 95% CI	Коэффициент связи (r _B) Connection coefficient (r _B)
Относительно 2-й группы Regarding 2 nd group			
<i>SERPINE1</i> 5G/5G	3,819	1,165–12,522	0,311
<i>SERPINE1</i> 5G vs 4G	3,364	1,441–7,849	0,278
Относительно 3-й группы Regarding 3 rd group			
<i>SERPINE1</i> 5G/5G	5,704	1,640–19,837	0,388
<i>SERPINE1</i> 5G vs 4G	3,147	1,355–7,305	0,228
Относительно 4-й группы Regarding 4 th group			
<i>SERPINE1</i> 5G/5G	11,000	2,497–48,461	0,491
<i>SERPINE1</i> 4G/4G	5,211 (ШИ) 5,211 (1/OR)	1,012–26,829	0,298
<i>SERPINE1</i> 5G vs 4G	4,554	1,907–10,873	0,351

показателям европейской популяции [12]. Продуктом гена *SERPINE1* является белок PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), основная функция которого ингибировать активатор плазминогена как клеточного, так и урокиназного типа [13]. Известно, что при наличии аллеля 4G (rs1799889) в регионе промотора происходит более высокая экспрессия гена *SERPINE1*, чем при доминантном генотипе 5G/5G. Избыток белка PAI-1 приводит к повышенному тромбообразованию за счет снижения фибринолитической активности [14]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что наличие генотипа 4G/4G или аллеля 4G (rs1799889) в гене *SERPINE1* ассоциировано с повышенным риском развития венозных тромбозов [14], ишемического инсульта [15], диабетической нефропатии [16], онкологии [17], сепсиса [18], со снижением баланса нейтрофилов и лимфоцитов [19] и системной красной волчанкой [20]. Учитывая вовлеченность аллеля 4G (rs1799889) в соотношение баланса нейтрофилов/лимфоцитов, можно предположить, что этот факт может влиять на клиническое течение COVID-19. Известно, что при тяжелом течении COVID-19 это соотношение повышено за счет лимфопении, что является показателем неспособности завершить воспаление [21]. Нейтрофилы как важный компонент иммунной защиты скапливаются в местах наличия патогена.

Изучая роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19, отечественные исследо-

ватели В.Н. Городин и соавт. пришли к выводу, что аллель риска 4G в полиморфной зоне (rs1799889) гена *SERPINE1* может иметь защитное значение при данном заболевании [22]. Такое заключение вызывает сомнение, поскольку аллель риска 4G повышает тромбообразование, которое отягчает течение COVID-19 и может привести к летальному исходу. Вероятно, анализируя небольшую группу пациентов (52 больных), авторы сделали ошибочный вывод.

Проанализированные в настоящем исследовании ОНП генов плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза не имели ассоциации с вариантами течения COVID-19.

Заключение

В настоящем исследовании был изучен потенциально возможный вклад ОНП генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звена гемостаза в варианты течения COVID-19. Сформировав 4 группы участников, различающиеся по тяжести клинических проявлений, удалось выявить ассоциацию гена фибринолитического звена гемостаза *SERPINE1* (rs1799889 5G/4G) с течением COVID-19.

Анализ генотипов и аллелей в этих 4 группах позволил обнаружить, что частота аллеля 5G и генотипа 5G/5G снижается по мере увеличения тяжести COVID-19, в то время как частота аллеля 4G и генотипа 4G/4G увеличивается. Можно предположить, что аллель риска 4G (rs1799889) гена *SERPINE1* вовлечена в патогенез инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Предиктивным генетическим маркером более легкого клинического течения COVID-19 является генотип 5G/5G (rs1799889) гена *SERPINE1*. Наличие генотипа 4G/4G (rs1799889) гена *SERPINE1* является маркером более тяжелого течения COVID-19. Данное исследование представляет интерес для развития персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

- Hui D.S., Azhar E.I., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 91: 264–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Chen Y., Lio Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418–23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
- Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1517–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Arachchillage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1233–4. <https://doi.org/10.1111/jth.14820>
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19.


- Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
8. Baranova A., Cao H., Zhang F. Unraveling risk genes of COVID-19 by multi-omics integrative analyses. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 738687. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.738687>
 9. Saponi-Cortes J.M.R., Rivas M.D., Calle-Alonso F., Sanchez J.F., Costo A., Martin C., et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 21185. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00747-z>
 10. Samadzadeh S., Masoudi M., Rastegar M., Salimi V., Shahbaz M.B., Tahamtan A. COVID-19: why does disease severity vary among individuals? *Respir. Med.* 2021; 180: 106356. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106356>
 11. Pairo-Castineira E., Rawlik K., Bretherick A.D., Qi T., Wu Y., Nassiri I., et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*. 2023; 617(7962): 764–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06034-3>
 12. Chen J.Y., Zhai C.N., Wang Z.Q., Li R., Wu W.J., Hou K., et al. The susceptibility of SERPINE1 rs1799889 SNP in diabetic vascular complications: a meta-analysis of fifty-one case-control studies. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21(1): 195. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00837-z>
 13. Gils A., Declerck P.J. Plasminogen activator inhibitor-1. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11(17): 2323–34. <https://doi.org/10.2174/0929867043364595>
 14. Zhang Q., Jin Y., Li X., Peng X., Peng N., Song J. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020; 49(2): 141–6. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>
 15. Huang X., Li Y., Huang Z., Wang C., Xu Z. PAI-1 gene variants and COC use are associated with stroke risk: a case-control study in the Han Chinese women. *J. Mol. Neurosci.* 2014; 54(4): 803–10. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0418-0>
 16. Gao W.F., Guo Y.B., Bai Y., Ding X.Y., Yan Y.J., Wu ZQ. Association between PAI-1 4G/5G polymorphism and diabetic nephropathy: a meta-analysis in the Chinese population. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48(9): 1483–9. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1333-9>
 17. Wang S., Cao Q., Wang X., Li B., Tang M., Yuan W., et al. PAI-1 4G/5G polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056797>
 18. Madách K., Aladzsity I., Szilágyi A., Fust G., Gál J., Pénez I., et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2010; 14(2): R79. <https://doi.org/10.1186/cc8992>
 19. Wang Z., Kong L., Luo G., Zhang H., Sun F., Liang W., et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb. J.* 2022; 20(1): 68. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00430-x>
 20. Li W., Mao S., Wu L., Shi W., Zhang J., Wang Z. Association between the PAI-1 4G/5G gene polymorphism and the risk of systemic lupus erythematosus/lupus nephritis. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2019; 29(1): 85–94. <https://doi.org/10.1615/critrevueukaryot-geneexpr.2019025311>
 21. Kong M., Zhang H., Cao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148: e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>
 22. Городин В.Н., Мойсова Д.П., Зотов С.В., Ваниюков А.А., Подсадная А.А., Тихоненко Ю.В. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(2): 16–26. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-16-26> <https://elibrary.ru/ooovc>
 23. Chen Y., Lio Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418–23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
 24. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135(23): 2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
 25. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1517–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
 26. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 27. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1233–4. <https://doi.org/10.1111/jth.14820>
 28. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 29. Baranova A., Cao H., Zhang F. Unraveling risk genes of COVID-19 by multi-omics integrative analyses. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 738687. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.738687>
 30. Saponi-Cortes J.M.R., Rivas M.D., Calle-Alonso F., Sanchez J.F., Costo A., Martin C., et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 21185. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00747-z>
 31. Samadzadeh S., Masoudi M., Rastegar M., Salimi V., Shahbaz M.B., Tahamtan A. COVID-19: why does disease severity vary among individuals? *Respir. Med.* 2021; 180: 106356. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106356>
 32. Pairo-Castineira E., Rawlik K., Bretherick A.D., Qi T., Wu Y., Nassiri I., et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*. 2023; 617(7962): 764–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06034-3>
 33. Chen J.Y., Zhai C.N., Wang Z.Q., Li R., Wu W.J., Hou K., et al. The susceptibility of SERPINE1 rs1799889 SNP in diabetic vascular complications: a meta-analysis of fifty-one case-control studies. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21(1): 195. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00837-z>
 34. Gils A., Declerck P.J. Plasminogen activator inhibitor-1. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11(17): 2323–34. <https://doi.org/10.2174/0929867043364595>
 35. Zhang Q., Jin Y., Li X., Peng X., Peng N., Song J. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020; 49(2): 141–6. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>
 36. Huang X., Li Y., Huang Z., Wang C., Xu Z. PAI-1 gene variants and COC use are associated with stroke risk: a case-control study in the Han Chinese women. *J. Mol. Neurosci.* 2014; 54(4): 803–10. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0418-0>
 37. Gao W.F., Guo Y.B., Bai Y., Ding X.Y., Yan Y.J., Wu ZQ. Association between PAI-1 4G/5G polymorphism and diabetic nephropathy: a meta-analysis in the Chinese population. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48(9): 1483–9. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1333-9>
 38. Wang S., Cao Q., Wang X., Li B., Tang M., Yuan W., et al. PAI-1 4G/5G polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056797>
 39. Madách K., Aladzsity I., Szilágyi A., Fust G., Gál J., Pénez I., et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2010; 14(2): R79. <https://doi.org/10.1186/cc8992>
 40. Wang Z., Kong L., Luo G., Zhang H., Sun F., Liang W., et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb. J.* 2022; 20(1): 68. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00430-x>
 41. Li W., Mao S., Wu L., Shi W., Zhang J., Wang Z. Association between the PAI-1 4G/5G gene polymorphism and the risk of systemic lupus erythematosus/lupus nephritis. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2019; 29(1): 85–94. <https://doi.org/10.1615/critrevueukaryot-geneexpr.2019025311>
 42. Kong M., Zhang H., Cao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148: e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>
 43. Городин В.Н., Мойсова Д.П., Зотов С.В., Ваниюков А.А., Подсадная А.А., Тихоненко Ю.В. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(2): 16–26. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-16-26> <https://elibrary.ru/ooovc>

REFERENCES

1. Hui D.S., Azhar E.I., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 91: 264–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>

- 2019; 29(1): 85–94. <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexp-2019025311>
21. Kong M., Zhang H., Cao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148: e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>
22. Gorodin V.N., Moysova D.P., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Podsadnaya A.A., Tikhonenko Yu.V. Role of polymorphisms of genes involved in hemostasis in COVID-19 pathogenesis. *Infektsionnye bolezni.* 2021; 19(2): 16–26. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-16-26> <https://elibrary.ru/ooovoc> (in Russian)

Информация об авторах:

Николаева Людмила Ивановна  – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: l.i.nikolaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1323-5568>

Стучинская Майя Денисовна – младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mayastaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8544-7482>

Дедова Анна Владимировна – аспирант лаборатории генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: dedova.anna2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2491-9324>

Шевченко Надежда Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: dr.nadya@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2486-4554>

Хлопова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: khlopova.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Кружкова Ирина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Меркулова Лилия Николаевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: merkulova0320@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>

Кистенева Лидия Борисовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: lborisovna2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Колобухина Людмила Васильевна – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, врач-инфекционист ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва, Россия. E-mail: kolobuchina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kkg_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Трушакова Светлана Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Крепкая Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nastya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Куприянов Виктор Васильевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: vkoup@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8602-1974>

Никитенко Наталья Анатольевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной микробиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nan-nikitenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>

Хадорич Елизавета Андреевна – лаборант-исследователь лаборатории клеточной микробиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: eli.hadd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0005-1816-0496>

Бурмистров Егор Михайлович – научный сотрудник лаборатории клеточной микробиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: burmistrov.gamaleya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6592-8331>

Тюрин Игорь Николаевич – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва, Россия. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>


Антипят Наталья Александровна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва, Россия. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Бурцева Елена Ивановна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Участие авторов: Николаева Л.И. – концепция, дизайн, формирование базы данных; Стучинская М.Д., Дедова А.В. – выделение ДНК, подготовка проб, анализ и обсчет генетических данных; Шевченко Н.Г., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Меркулова Л.Н., Кистенева Л.Б., Колобухина Л.В., Тюрин И.Н., Антипят Н.А. – формирование и анализ групп пациентов; Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Трушакова С.В., Крепкая А.С. – проведение и контроль качества ПЦР; Никитенко Н.А., Хадорич Е.А., Бурмистров Е.М. – формирование группы сравнения и анализ ее данных; Куприянов В.В., Бурцева Е.И. – дизайн исследования и анализ результатов. Все авторы участвовали в интерпретации данных, подготовке текста и одобрении окончательного варианта статьи перед публикацией.

Поступила 11.09.2023
Принята в печать 23.10.2023
Опубликована 31.10.2023

Information about the authors:

Lyudmila I. Nikolaeva  – D.Sci. in Biology, Leading Researcher of the Laboratory Gene Engineering Products, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: l.i.nikolaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1323-5568>

Maya D. Stuchinskaya – junior researcher of the Laboratory Gene Engineering Products, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: mayastaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8544-7482>

Anna V. Dedova – graduate student of the Laboratory Gene Engineering Products, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia. E-mail: dedova.anna2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2491-9324>

Nadezhda G. Shevchenko – junior researcher of the Laboratory Gene Engineering Products, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: dr.nadya@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2486-4554>

Irina N. Khlopova – C.Sci. in Medicine, leading researcher of the Laboratory chronic viral infections, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: khlopova.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Irina S. Kruzhkova – researcher of the Laboratory respiratory viral infections with drug testing, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Lilya N. Merkulova – C.Sci. in Medicine, leading researcher of the Laboratory respiratory of the viral infections with drug testing, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: merkulova0320@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>

Lidya B. Kisteneva – D.Sci. in Medicine, leading researcher of the Laboratory chronic viral infections, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: lborisovna2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Lyudmila V. Kolobukhina – D.Sci. in Medicine, leading researcher of the Laboratory respiratory viral infections with drug testing, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: kolobuchina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Evgenya A. Mukasheva – researcher of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Kirill G. Krasnoslobodtsev – researcher of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: kkg_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Svetlana V. Trushakova – C.Sci. in Biology, senior researcher of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Anastasia S. Krepkaya – junior researcher of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: nastya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Victor V. Kuprianov – C.Sci. in Biology, senior researcher of the Laboratory Gene Engineering Products, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: vkoup@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8602-1974>

Natalia A. Nikitenko – C.Sci. in Biology, senior researcher of the Cell Microbiology Laboratory, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: nan-nikitenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>

Elizaveta A. Khadorich – laboratory assistant of the Cell Microbiology Laboratory, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: eli.hadd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0005-1816-0496>

Egor M. Burmistrov – researcher of the Cell Microbiology Laboratory, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: burmistrov.gamaleya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6592-8331>

Igor N. Tyurin – C.Sci. in Medicine, Chief Physician, Infection Diseases Clinical Hospital No 1, Moscow Department of Health, Moscow, Russia. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Natalia A. Antipyat – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Infection Diseases Clinical Hospital No 1, Moscow Department of Health, Moscow, Russia. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Elena I. Burtseva – D.Sci. in Medicine, Head of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Contribution: Nikolaeva L.I. – concept, design, database formation; Stuchinskaya M.D., Dedova A.V. – DNA extraction, sample preparation, analysis and calculation of genetic data; Shevchenko N.G., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Merkulova L.N., Kisteneva L.B., Kolobukhina L.V., Tyurin I.N., Antipyat N.A. – formation and analysis of patient groups; Mukasheva E.A., Krasnoslobodtsev K.G., Trushakova S.V., Krepkaya A.S. – conducting and quality control of PCR; Nikitenko N.A., Khadorich E.A., Burmistrov E.M. – formation of a comparison group and analysis of its data; Kupriyanov V.V., Burtseva E.I. – design and analysis of the results. All authors participated in data interpretation, text preparation, and approval of the final version of the article before publication.

Received 11 September 2023

Accepted 23 October 2023

Published 31 October 2023