

УДК 571.27+578.52:578.834.1
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.5>

ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ПЕРЕБІГУ COVID-19

Кучма Максим Вячеславович,
кандидат медичних наук,
науковий співробітник лабораторії імунореабілітології
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»
ORCID: 0000-0003-1883-257X

Волянський Андрій Юрійович,
доктор медичних наук,
завідувач лабораторії імунореабілітології
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»
ORCID: 0000-0002-6868-6702

Смілянська Майя Володимирівна,
кандидат медичних наук,
провідний науковий співробітник лабораторії імунореабілітології
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»
ORCID: 0000-0002-7781-7903

У дослідженні були використані глобальні частоти алелів, збережені в базі даних Allele Frequency Net Database (AFND) та базі даних Ensembl (ensembl.org), а також здійснювався доступ до баз даних: Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Це дослідження надає попередні докази того, що важкість перебігу і летальність COVID-19 може бути пов'язана з імуногенетичними маркерами (HLA-B, IL6, IL10 та IL12B). Однак ці результати повинні бути враховані для проведення подальшої оцінки та підтверджені в більш структурованих дослідженнях. Варто відзначити, що дизайн подальших досліджень повинен враховувати супутні розлади, які можуть впливати на прогноз перебігу та наслідки захворювання, оскільки вони пов'язані з цими імуногенетичними маркерами. Крім того, слід використовувати ретельні стратегії відбору зразків, унікальні стратифікації досліджуваних на підгрупи, оскільки ці поліморфізми мають широкий спектр варіабельності, пов'язаної з етнічністю. Також важливо враховувати адитивні ефекти та підходити до оцінки цих маркерів з урахуванням їх можливого впливу цих чинників. Загалом результати дослідження підкреслюють важливість генетичних факторів у визначенні ризику та перебігу COVID-19. Проведені дослідження підтвердили результати, які вказують на важливу роль імунологічного статусу в контексті нової коронавірусної хвороби COVID-19. Виявлені зв'язки між генетичними маркерами імунітету та сприйнятливістю до захворювань можуть стати основою для подальших досліджень і розробки нових профілактичних і терапевтичних стратегій. Однак, враховуючи складність і генетичне різноманіття імунологічних взаємодій, необхідні додаткові дослідження з використанням структурованих протоколів, щоб покращити наше розуміння генетичних імунологічних особливостей COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, імуногенетичні маркери, поліморфізм, цитокіни.

Kuchma Maksym, Volianskyi Andrii, Smilianska Maiia. Immunological and genetic markers for COVID-19

In addition, the global frequencies of alleles have been recovered, saved in the Allele Frequency Net Database (AFND) and the Ensembl database (ensembl.org), as well as access to the databases: Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar. There is further evidence that the importance of transmission and lethality of COVID-19 may be associated with immunogenetic markers (HLA-B, IL6, IL10 and IL12B). However, the results are responsible for insurance for further evaluation and confirmation in more structured reports. Varto indicates that the design of further investigations is to blame for the protection of concomitant illnesses, as they can contribute to the prognosis of the outbreak of illness, stinks of stench caused by these immunogenetic markers. In addition, following the selection of stratification strategies for the selection of species, unique stratification of the subgroups, shards and polymorphisms may have a wide range of variability associated with ethnicity. So, it is important to check the additive effects and approach the assessment of these markers for the improvement of their possible impact on these officials. The final results confirm the importance of genetic factors in the identified risk and overcoming of COVID-19. Conducted studies

confirmed the results, which indicate the important role of immunological status in the context of the new coronavirus disease COVID-19. The revealed links between genetic markers of immunity and susceptibility to illness can become the basis for further research and development of new preventive and therapeutic strategies. However, the diversity and genetic diversity of immunological interactions, the necessary additions to the various structuring protocols, in order to improve our understanding of the genetic immunological features of COVID-19.

Key words: COVID-19, immunogenetic markers, polymorphism, cytokines.

Вступ. Пандемія важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусної хвороби-2 (SARS-CoV-2) охопила мільйони людей у всьому світі, вплинувши на різні соціальні інститути, зокрема систему охорони здоров'я. Пандемія COVID-19 помітно вплинула культурні, політичні та економічні структури в усьому світі. Деякі аспекти його патогенезу та пов'язаних з ним клінічних наслідків ще не з'ясовано. Показники зараження, і навіть захворюваність і смертність відрізнялися всередині країн.

Сьогодні вже відомо, що коронавірус атакує не лише легені, а й безліч інших органів, включаючи мозок, нирки, серце, судини. Вивчення довгострокових симптомів та наслідків COVID-19 – сьогодні стало пріоритетом для ВООЗ. Хоча темпи розповсюдження COVID-19 уповільнюються, та він не зникає і залишається з нами назавжди. Крім того, на зміну відомому вірусу приходять нові його варіанти, і вони виявляються у дедалі більшій кількості людей. «Омікрон» – домінуючий зараз варіант коронавірусу SARS-CoV-2. І багато даних свідчать про те, що в більшості випадків він викликає легший перебіг хвороби. При цьому омікрон-варіант – один із найбільш заразних, і є побоювання, що величезна кількість захворювань, спричинена інфікуванням ним, може призвести до зростання кількості випадків довгого ковіду. При цьому симптоми у різних людей сильно різняться і характером, і тяжкістю. Важливо також відзначити, що ймовірність виникнення затяжного COVID-19 не залежить від того, наскільки тяжко перебігала гостра фаза – він відзначається і у людей, які перенесли захворювання у легкій формі. Однак, зважаючи на все, у деяких групах ризик тривалого COVID-19 вищий, ніж у інших [1].

Смертність і летальність COVID-19 різняться в різних країнах, зі значними коливаннями від 0 до 31%, а кількість смертей на 10 мільйонів населення варіюється від 0 до 48 (інформація Всесвітньої організації охорони здоров'я, 10 листопада 2020 року, посилання: <https://covid19.who.int/>). Цікаво, що показник летальності в Європі становив 1,8%, що було вище, ніж в Азії (менше 1,3%), та практично досягнув 2,2% в Америці, де значна частина населення має європейське походження.

Незважаючи на різноманітні фактори, які впливають на ці статистичні дані, важливо враховувати тренд, що простежується і може свідчити про генетичну залежність відповіді на COVID-19 та її наслідків. Деякі дослідження вказують на можливий зв'язок з групами крові ABO [2] та роль генетичних варіантів ACE2 як прогностичних або захисних маркерів [3], що підкреслює генетичну основу гетерогенності COVID-19. Фактори, що відповідають за спектр тяжкості захворювання COVID-19, а також генез і характер захисного імунітету проти COVID-19, залишаються невідомими.

Метою дослідження є виявлення зв'язків між HLA-B та поліморфізмом цитокинової реакції та встановлення їх кореляції з глобальною поширеністю COVID-19 та показниками смертності. Цей метааналіз може дати обґрунтування для майбутніх досліджень генетичних маркерів хворих на COVID-19.

Ми вважали важливим розглядати гени, пов'язані з імунологічними механізмами, як потенційні прогностичні маркери, враховуючи ключові імунологічні особливості COVID-19, такі як цитокиновий шторм з участю TNF α , IFN γ , IL-6 та IL-10, CD4 $^+$ /CD8 $^+$ лімфопенія [4] та розвиток Th17-відповідей [5]. Більше даних можна отримати при аналізі досліджень, проведених під час попередніх епідемій респіраторних коронавірусів, таких як SARS і MERS, які показали асоціацію з алелями гена гістосумісності людини (HLA) [6,7] та зниженням кількості натуральних кілерів [8].

Матеріали та методи. У нашому дослідженні були використані глобальні частоти алелів, збережені в базі даних Allele Frequency Net Database (AFND) [9] та базі даних Ensembl (ensembl.org) [10], для кількох генів, пов'язаних з імунною відповіддю, зокрема HLA-B, генами імуноглобуліноподібного рецептору клітин кіллерів (ІПК) та функціональними поліморфізмами, пов'язаними з цитокиновою відповіддю. Крім того, ми припускаємо, що кореляція HLA-B може бути пов'язана з різницею в афінності алелей до пептидів SARS-CoV-2.

Нами здійснювався доступ до таких баз даних: Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Google

Scholar . У комбінації використовувалися такі ключові слова: коронавірус, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, MERS, інфекція, сприйнятливість, тяжкість, прогресування, HLA, МНС, гаплотипи, генотипи, локус, гени, алелі, поліморфізми, частота, антигени, епітоп, пептид, сполучна, фактори, вихід, афінність, Т-клітини, В-клітини, НК-клітини, лімфоцит, антитіла, асоціація, кореляція, генетичний, патогенез, захворювання, імунологія, вірус, системний, гуморальний, клітинна, відповідь, адаптивна, взаємодія, епідемія, роль, прояв, кліренс, ризик, цитокіни, дисрегуляція, спорідненість, клініка, травма, прогноз, діагностика, терапія, варіабельність, поширення, запалення, реакція, смертність, захворюваність. Якщо заголовок та анотація відповідають темі, було отримано доступ до повного тексту. Бібліографії повнотекстових статей також було перевірено для включення. Були розглянуті всі статті, в яких досліджується можливий зв'язок між генотипами HLA та спорідненими поліморфізмами зі сприйнятливістю, тяжкістю та прогресуванням COVID-19. За мовними можливостями авторів розглядалися статті англійською, французькою, німецькою, італійською та іспанською мовами.

Епідеміологічна статистика COVID-19. Дані щодо кількості випадків COVID-19 та щоденної смертності з початку пандемії були отримані із ресурсів Всесвітньої організації охорони здоров'я (<https://covid19.who.int/>), разом з інформацією про населення. Ці дані використовувалися для оцінки двох показників для кожної країни: коефіцієнта летальності (КЛ), який відображає співвідношення кількості смертей від COVID-19 до кількості підтверджених випадків, та показника щоденної смертності (ПЩС), який представляє середню кількість смертей на день (починаючи з першого підтвердженого випадку) на 10 мільйонів мешканців. Були оброблені дані на 10 листопада 2020 року.

Загалом, генетичні дані були доступні для 98 країн, що приблизно складає 50% всіх країн у світі. Ми уникали використання поліморфізмів з обмеженою кількістю даних про населення і сконцентрувалися на показниках, які мали генетичні дані для принаймні 30 популяцій: одонуклеотидних поліморфізмах, імуноглобуліноподібних рецепторів клітин кілерів та даних про гени HLA. Для кількох популяцій в межах однієї країни було проведено пряму перевірку на великі відхилення у частотах. При виявленні таких відхилень проводилися додаткові дослідження, і вибір здійсню-

вався на користь більш репрезентативних популяцій. Вибір популяцій завжди здійснювався на користь більш урбанізованих груп, оскільки їхні дані відповідали оцінкам ПЩС та КЛ, які більш суттєво впливають на великі міські центри.

Гени HLA є мішенню природного вибору для патогенів, що свідчить про їхню значущість у відповіді імунної системи на інфекції. Гени HLA класу I, зокрема HLA-B, проявляють найсильніший сигнал відбору [11]. Асоціативні дослідження підтверджують, що HLA-B є ключовим локусом, пов'язаним з вірусними та іншими інфекційними хворобами [12]. Відмічено, що епітопи, які представлені HLA-B, частіше взаємодіють з CD8⁺ Т-клітинами порівняно з епітопами, представленими HLA-A [13; 14; 15]. Таким чином, HLA-B є потенційним маркером для прогнозування результатів COVID-19. Ми використовували дані з AFND для 420 алелей HLA-B з 209 популяцій у 60 різних країнах (інформація отримана з бази даних IPD-IMGT/HLA [18]). Частоти алелей кожної країни були отримані шляхом усереднення частот алелей популяцій, які належать до цієї країни. Дані щодо частот алелей HLA-B були доступні лише для популяцій, які відповідають критеріям високорозширеного генотипування алелей, мають розмір вибірки понад 50 і сумарну частоту алелей 1 [16]. Для передбачень використовувався весь протеом SARS-CoV-2 (номер доступу: MN988713.1) у форматі FASTA з використанням онлайн-сервера NetMHCpan v4.0 (NetMHCpan v4.0) [17]. Були оцінені пептиди довжиною 9 амінокислот, оскільки більшість молекул HLA розпізнають пептиди саме такої довжини, які також були зареєстровані та класифіковані як сильно зв'язуючі (СЗ) для кожної алелі HLA-B. Порогове значення для СЗ визначалося стандартними параметрами сервера. Запуск включав «Make BA predictions» (метод, який використовує дані про афінитет зв'язування для навчання моделі), «Sort by prediction score» (сортування за спаданням значень передбачень) та «Save predictions to XLS file» (збереження результатів передбачень у файл, сумісний з Excel). Для кожної країни було оцінено середнє значення СЗ, враховуючи кількість СЗ алелей, які спостерігалися у цій країні, і їхні відповідні частоти. Були відібрані алелі HLA-B з частотою $\geq 1\%$ у всіх 60 країнах, і їхні частоти алелей були скорельовані з КЛ та ПЩС за допомогою кореляції Спірмена. Цей підхід дозволяє оцінити вплив окремих алелей HLA-B на результати COVID-19 на популяційному рівні.

Цитокиновий шторм, що спостерігається при COVID-19, підкреслює важливість реакції цитокинів у патогенезі цієї хвороби. Постійно виявляються підвищені рівні IL-6, TNF α , IFN γ , IL-1b, IL-2 та IL-10 [4; 5]. В генах, які кодують ці цитокини, спостерігаються мутації, які впливають на їхню експресію і можуть бути пов'язані з прогресуванням COVID-19. Для визначення частот алелей ми використовували в основному дані з AFND (за винятком двох поліморфізмів IL1B, для яких були дані лише для менше, ніж чотирьох популяцій і вони не враховувалися), а також доповнили їх даними з бази даних Ensembl [10]. Кількість країн, де були доступні дані про частоти поліморфізмів цитокинів, коливалася від 16 до 54. Частоти алелей були також корельовані з оцінками КЛ та ПЩС.

Різноманітність поліморфізмів ІРК визначається перегрупуванням генів, що може приводити до видалення одного або кількох з 15 генів, що утворюють кластер генів ІРК, які зазвичай взаємодіють з молекулами HLA класу I. Наявність або відсутність цих генів, а також ІРК-профілі, пов'язано з деякими вірусними захворюваннями [21]. Додатково, відомо про зменшення кількості натуральних кілерів при SARS [8]. Враховуючи ці результати, належить дослідити поліморфізми ІРК, як маркери для перебігу COVID-19.

Дані про частоти наявності/відсутності дев'яти поліморфних генів ІРК (структурні гени, які присутні у всіх гаплотипах, не було включено до аналізу) були отримані з AFND для 70 країн. Генотипи AA для 64 країн також були взяті з AFND. Генотип AA визначався відповідно до критеріїв AFND, де генотипи AA вважалися такими, у яких гени KIR2DL2, KIR2DL5, KIR3DS1, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3 та KIR2DS5 були відсутні. Ці частоти були корельовані з оцінками КЛ та ПЩС.

Статистичний аналіз. Усі відібрані набори частот поліморфізмів були перевірені на кореляцію з ПЩС та КЛ за допомогою тесту кореляції Спірмена. Значення p були виправлені згідно з методом корекції Бонферроні (багаторазового порівняльного тесту) для врахування множинних тестів. Виконання всіх тестів проводилося за допомогою програмного забезпечення BioEstat 5.3. Порівняння проводилося за допомогою тесту Манна-Уїтні.

Результати дослідження. Був проведений аналіз кількості пептидів із сильним зв'язуванням (СЗ) для кожного алелю HLA-B, а також кореляція між середньою кількістю пептидів із СЗ у кожній країні (зважено за частотами алелей) і показником

щоденної смертності та коефіцієнта летальності COVID-19. Була встановлена сильна зворотна кореляція між середньою кількістю пептидів і ПЩС (коефіцієнт кореляції Спірмена = $-0,49$; $p < 0,0001$). Спостерігалася кореляція між середньою кількістю пептидів і КЛ, але слабша (коефіцієнт кореляції Спірмена = $-0,30$; $p = 0,018$). Деякі алелі HLA-B, з частотами понад 1%, показали значні кореляції своїх частот з ПЩС, проте після корекції багаторазового порівняльного тесту лише вісім з них залишилися достовірними. Зокрема, алель HLA-B*13:01 проявив негативну кореляцію з ПЩС, що вказує на можливий захисний ефект. На регіональних рівнях були показані значні частоти алелей HLA-B та середні ПЩС. Частоти алелі HLA-B-21M корелювали позитивно з ПЩС, проте втрачали вагу після корекції багаторазового порівняльного тесту. Вплив поліморфізму ІРК та цитокинів на перебіг COVID-19. Були вивчені частоти генів ІРК (KIR2DL3, KIR2DS2) та генотипу AA, а також гена KIR3DS1 і зв'язок з ПЩС, а гена KIR3DS1 – у зв'язку з рівнем важких випадків. З іншого боку, спостерігалися сильні кореляції між поліморфізмами цитокинів та результатами COVID-19. З дев'яти спостережених кореляцій з ПЩС п'ять залишилися значущими після корекції багаторазового порівняльного тесту.

Результати дослідження показали, що кореляції між поліморфізмами HLA-B та цитокинів є сильнішими та ширшими з показником ПЩС, ніж з КЛ. Відомо, що знаменник КЛ може бути скомп'ютований недостатнім охопленням тестуванням, асимптомними або легкими випадками, що залежать від соціоекономічних та політичних факторів управління. Крім того, в знаменнику КЛ враховуються як активні, так і одужавші випадки, причому пропорція активних випадків, які призводять до смерті, ще не виявлена. Тестування на виявлення збудника в більшості країн проводилося переважно для важких/критичних випадків та для встановлення причини смерті від COVID-19. Таким чином, різниці в охопленні тестуванням менше впливають на кількість смертей, ніж на кількість випадків, оскільки ресурси в країнах з обмеженою можливістю тестування будуть перенаправлені на вирішення причин смерті. У такому сценарії епідеміологічна статистика, як ПЩС, яка враховує населення країни як знаменник і бере до уваги час, виявляється більш придатною для COVID-19. Результати показали послідовно сильніші кореляційні зв'язки з ПЩС, ніж з КЛ, що свідчить про те, що ПЩС є більш точним показником смертності від COVID-19.

Про функціональну роль афінності пептиду в прогнозуванні наслідків COVID-19 свідчить сильна кореляція середнього показника СЗ з ПЩС, що пов'язано з меншою кількістю передбачуваних зв'язуючих пептидів з вразливістю до COVID-19. Асоціаційні дослідження з SARS-CoV довели, що HLA-B07:03 та HLA-B46:01 можуть бути алелями, що вказують на схильність до більш важких наслідків перенесеної інфекції. Важливим є те, що всі дослідження були проведені з пацієнтами з SARS-CoV, які обмежені китайськими/тайванськими вибірками. Тому екстраполяцію на інші етнічні групи слід проводити дуже ретельно. У цьому контексті об'єднані частоти всіх семи алелей, що позитивно корелюють з ПЩС, нижчі в Південно-Східній Азії (0,1), Північно-Східній Азії (0,13) та південносахарських країнах (0,14), ніж у тих, де переважає європейське походження (Європа, 0,32, та Північна Америка, 0,23), де показник ПЩС вищий. Ці дані демонструють кращу ефективність населення країн Східної Азії проти COVID-19, якщо використовувати як критерій показники смертності. Регіон головного комплексу гістосумісності відомий сильною рівновагою зв'язку між алелями з різних локусів. Хоча HLA-B виявляє найсильніший сигнал вибірки та асоціації зі захворюваннями, передаються через зв'язок алелей HLA-B з іншими алелями HLA, особливо з алелями HLA-C через близьку відстань між цими локусами. Крім того, алелі HLA-C є лігандами для ІРК, які регулюють реакцію натуральних кілерів на вірусну інфекцію. Враховуючи цей контекст, разом з доказами того, що афінність молекул HLA-B до епітопів SARS-CoV-2 відіграє роль у зараженні, майбутні дослідження повинні розглядати додаткові локуси та гаплотипи HLA та їх функціональні взаємозв'язки з ІРК.

Було проведено кілька досліджень, що пов'язують COVID-19 з генетичними факторами, зокрема з імунною відповіддю, такими як гени HLA класу I. Дослідження також вказують на зв'язок між групою крові ABO та однонуклеотидними поліморфізмами в певних регіонах, таких як 3p21.31 та 9q34.2 [33]; 19p13.3, 12q24.13 та 21q22.1. Дослідження геному GWAS (Genome-wide association studies), які проводяться до теперішнього часу, також виявили зв'язки між поліморфізмами в регіонах 19p13.3, 12q24.13 та 21q22.1, які можуть бути додатковими ключовими генетичними маркерами. Застосування екзомного підходу виявило поліморфізми в генах, пов'язаних з імунною системою, в регіонах 4q35.1, 11q13.2, 19p13.3, 12q14.2, 19q13.33,

11p15.5 та 21q22.11. З них три розташовуються на хромосомах 12, 19 та 21. Ці дослідження опосередковано підтверджують важливу роль імунологічного статусу в розвитку COVID-19.

Відомо, що кількість натуральних кілерів знижується у випадку SARS, що свідчить про те, що низька активність цих клітин має значення в Covid. Варто відзначити, що, незважаючи на відсутність статистичної значущості після корекції для множинних тестів, спостерігалася тенденція до позитивної кореляції між інгібіторним генотипом AA та KIR2DL3 з ПЩС та негативної кореляції між стимуляційним KIR2DS2 та ПЩС. Крім того, HLA-B*27:05, *38:01, *44:02 та 57:01 є Bw4 та KIR3DL1 лігандами, тоді як HLA-B08:01, *35:01 та *35:03 є Bw6, які в свою чергу є найпоширенішими алелями. Тому ліганди HLA-B також не мають чіткого шаблону. Клітини натуральні кілери активно реагують на певні цитокини, такі як IL-12 та IL-2, та самі здатні до продукції цитокинів, наприклад IFN γ , TNF α і IL-6, рівні яких значно підвищуються у разі цитокинового шторму, що супроводжує COVID-19. Крім того, TNF α знаходиться поряд з генами HLA-B та -C, і вивчення гаплотипів однонуклеотидних поліморфізмів HLA-B, -C та TNF α може бути корисним для встановлення можливого зв'язку між цими гаплотипами та COVID-19. Незважаючи на те, що немає явної кореляції з ІРК та їх лігандами, поліморфізми в інших НК-рецепторах, таких як NKG2D, та їх ліганди можуть бути потенційними маркерами, оскільки вони також пов'язані з реакцією на інфекційні та запальні захворювання. Дослідження показали, що кореляція з алеллю M сигнального пептиду HLA-B свідчить про подібний ефект, що спостерігався у ВІЛ, де алель M знижує протівірусну активність натуральних кілерів. Додатково поліморфізми цитокинів сильніше корелюють з ПЩС. Дані показують, що алелі, що підвищують експресію генів, пов'язані з поганим прогнозом перебігу COVID-19.

Оскільки рівні всіх цитокинів підвищені під час цитокинового шторму, пов'язаного з COVID-19, кореляції можуть відображати їх функціональну роль. З іншого боку, спостерігається зв'язок між цими поліморфізмами та супутніми терпапептичними станами, які погіршують прогноз COVID-19, такими як серцево-судинні захворювання, діабет, хронічні захворювання дихальних шляхів, гіпертонія та онкологічні захворювання. Це може вказувати на зв'язок між поширеністю супутніх захворювань та поліморфізмами цитокинів. Важливо зазначити, що всі цитокини та алелі HLA-B, що

корелюють з ПЩС, мають найвищу поширеність в Європі і найнижчу в південно-сахарській Африці та Східній Азії. Ці популяції переважно належать до основних етнічних груп, що підкреслює важливість генетичного фону в контексті COVID-19.

Висновки. Проведені дослідження підтвердили результати, які вказують на важливу роль імунологічного статусу в контексті нової коронавірусної хвороби COVID-19. Виявлені зв'язки між

генетичними маркерами імунітету та сприйнятливостю до захворювань можуть стати основою для подальших досліджень і розробки нових профілактичних і терапевтичних стратегій. Однак, враховуючи складність і генетичне різноманіття імунологічних взаємодій, необхідні додаткові дослідження з використанням структурованих протоколів, щоб покращити наше розуміння генетичних імунологічних особливостей COVID-19.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vetter P., Vu D.L., L'Huillier A.G., Schibler M., Kaiser L., Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ*. 2020;369:1–2. doi: 10.1136/bmj.m1470.
2. Zhao J., Yang Y., Huang H.-P., Li D., Gu D.-F., Lu X.-F., Zhang Z., Liu L., Liu T., Liu Y.-K., He Y.-J. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv*. 2020;2020(03) doi: 10.1101/2020.03.11.20031096.
3. Stawiski E.W., Diwanji D., Suryamohan K., Gupta R., Fellouse F.A., Sathirapongsasuti J.F. et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*. 2020;24. doi: 10.1101/2020.04.07.024752.
4. Pedersen S.F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J. Clin. Invest.* 2020 doi: 10.1172/JCI137647.
5. Wu D., Yang X.O. TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;17–19. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
6. Lin M., Tseng H.K., Trejaut J.A., Lee H.L., Loo J.H., Chu C.C., Chen P.J., Su Y.W. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med. Genet.* 2003;4:1–7. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.
7. Hajeer A.H., Balkhy H., Johani S., Yousef M.Z., Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome – coronavirus infection. *Ann. Thorac. Med.* 2016;211–213. doi: 10.4103/1817-1737.185756.
8. Wang C., Xia C.Q. The Involvement of Natural Killer Cells in the Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004;121:507–511. doi: 10.1309/WPK7Y2XKNF4CBF3R.
9. González-Galarza F.F., Takeshita L.Y.C., Santos E.J.M., Kempson F., Maia M.H.T., Da Silva A.L.S., Teles E Silva A.L., Ghataoraya G.S., Alfirevic A., Jones A.R., Middleton D. Allele frequency net 2015 update: New features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(2015):D784–D788. doi: 10.1093/nar/gku1166.
10. A.D. Yates, P. Achuthan, W. N. Langridge, J.E. Loveland, F.J. Martin, J. Morales, J.M. Mudge, M. Muffato, D.R. Zerbino, P. Flicek, Ensembl 2020, *Nucleic Acids Res.* 48 (2020) D682–D688. doi: 10.1093/nar/gkz966.
11. Prugnolle F., Manica A., Charpentier M., Guégan J.F., Guernier V., Balloux F. Pathogen-driven selection and worldwide HLA class I diversity. *Curr. Biol.* 2005;15:1022–1027. doi: 10.1016/j.cub.2005.04.050.
12. Blackwell J.M., Jamieson S.E., Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009;22:370–385. doi: 10.1128/CMR.00048-08.
13. Lacey S.F., Villacres M.C., La Rosa C., Wang Z., Longmate J., Martinez J., Brewer J.C., Mekhoubad S., Maas R., Leedom J.M., Forman S.J., Zaia J.A., Diamond D.J. Relative dominance of HLA-B*07 restricted CD8+ T-lymphocyte immune responses to human cytomegalovirus pp65 in persons sharing HLA-A*02 and HLA-B*07 Alleles. *Hum. Immunol.* 2003;64:440–452. doi: 10.1016/S0198-8859(03)00028-4.
14. Boon A.C.M., de Mutsert G., Fouchier R.A.M., Sintnicolaas K., Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F. Preferential HLA Usage in the Influenza Virus-Specific CTL Response. *J. Immunol.* 2004;172:4435–4443. doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4435
15. Kiepiela P., Leslie A.J., Honeyborne I., Ramduth D., Thobakgale C., Chetty S., Rathnavalu P. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature.* 2004;432:769–774. doi: 10.1038/nature03113.
16. dos Santos E.J.M., McCabe A., Gonzalez-Galarza F.F., Jones A.R., Middleton D. Allele Frequencies Net Database: Improvements for storage of individual genotypes and analysis of existing data. *Hum. Immunol.* 2015 doi: 10.1016/j.humimm.2015.11.013.
17. Jurtz V., Paul S., Andreatta M., Marcatili P., Peters B., Nielsen M. NetMHCpan-4.0: Improved Peptide–MHC Class I Interaction Predictions Integrating Eluted Ligand and Peptide Binding Affinity Data. *J. Immunol.* 2017;199:3360–3368. doi: 10.4049/jimmunol.1700893.
18. Robinson J., Barker D.J., Georgiou X., Cooper M.A., Flicek P., Marsh S.G.E. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res.* 2020;48:D948–D955. doi: 10.1093/nar/gkz950.
19. Merino A.M., Sabbaj S., Easlick J., Goepfert P., Kaslow R.A., Tang J. Dimorphic HLA-B signal peptides differentially influence HLA-E- and natural killer cell-mediated cytolysis of HIV-1-infected target cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2013;174:414–423. doi: 10.1111/cei.12187.
20. Hallner A., Bernson E., Hussein B.A., Sander F.E., Brune M., Aurelius J., Martner A., Hellstrand K., Thorén F.B. The HLA-B 221 dimorphism impacts on NK cell education and clinical outcome of immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133:1479–1488. doi: 10.1182/blood-2018-09-874990.
21. Kulkarni S., Martin M.P., Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin. Immunol.* 2008;20:343–352. doi: 10.1016/j.smim.2008.06.003.