

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЮ ГЕНОТИПУ II ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ I/D ACE1 ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЮ І СМЕРТНІСТЮ НА COVID-19 В КРАЇНАХ ЄВРОПИ

Л.А. ЛІВШИЦЬ^{1,2}, Т.А. ГАРАЩЕНКО¹, Т.Р. УМАНЕЦЬ¹, Д.С. КРАСНЄНКОВ³, О.В. ГОРОДНА²,
Вл.В. ПОДОЛЬСЬКИЙ¹, Т.М. КАМІНСЬКА⁴, В.Ф. ЛАПШИН¹, В.В. ПОДОЛЬСЬКИЙ¹, Ю.Г. АНТИПКІН¹

¹ ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України",
вул. Платона Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна

² Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

³ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна

⁴ КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», вул. Дегтярівська, 23, Київ, 04119, Україна

E-mail: livshits@edu.imbg.org.ua*, tatti.my@gmail.com, tetiana.umanets@gmail.com, krasnenkovd@gmail.com, podolsky.v@ukr.net

Коронавірусна хвороба (COVID-19), яка вперше зафіксована в Китаї в грудні 2019 р., швидко поширилася іншими країнами і за короткий період часу, локальний спалах переріс в пандемію. У країнах Європи зафіксовано значно більше випадків захворювання та смертності від COVID-19 ніж у Східній Азії, де хвороба була вперше виявлена. Такі популяційні відмінності є унікальними, саме для SARS-CoV-2 і обумовлені, як соціоповедінковими відмінностями, так і особливостями генофонду населення різних країн. Для інфекційних захворювань, таких як, COVID-19, важливим моментом є генетичні особливості індивідів, які можуть визначати їх стійкість або чутливість до інфікування. Дослідження факторів спадкової схильності до інфікування SARS-CoV-2, а також тяжкості перебігу та смертності є вкрай актуальними. Після проведеного генотипування серед здорового населення України та збору відповідних даних з деяких країн Європи, ми визначили кореляцію між захворюваністю, смертністю від COVID-19 та поширеністю генотипу II в популяціях України та низки країн Європи. Виявлено негативну кореляцію між носійством генотипу II та чутливістю до інфікування SARS-CoV-2 на 1 млн населення ($R = -0,53$, $p < 0,05$), таким чином індивіди з генотипом II, можуть розглядатися, як більш стійкі до інфікування SARS-CoV-2. Подальше дослідження ролі алельних варіантів гена ACE1, в розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень COVID-19, є перспективними для визначення прогностичних генетичних маркерів для схем персоналізованої терапії.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, захворюваність, ген ACE1, спадкова схильність.

© Л.А. ЛІВШИЦЬ, Т.А. ГАРАЩЕНКО, Т.Р. УМАНЕЦЬ, Д.С. КРАСНЄНКОВ, О.В. ГОРОДНА, Вл.В. ПОДОЛЬСЬКИЙ, Т.М. КАМІНСЬКА, В.Ф. ЛАПШИН, В.В. ПОДОЛЬСЬКИЙ, Ю.Г. АНТИПКІН, 2021

Вступ. Коронавірусна хвороба (COVID-19) – це гостре інфекційне захворювання дихальних шляхів, збудником якої являється новий корона вірус (SARS-CoV-2) і зараз, відповідно до наказу Міжнародного комітету з таксономії вірусів має назву, важкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2 (SARS-CoV-2) (Velavan et al, 2020). Про дану хворобу стало відомо спершу 31 грудня 2019, коли ВОЗ була проінформована про випадки пневмоній невизначеної мікробної етіології в місті Ухань, провінції Хубей, Китай. Після першого зафіксованого випадку цієї хвороби в Китаї, вірус швидко поширився іншими країнами Азії, Центральної та Північної Європи, Америки. За лічені тижні локальний спалах набув загрозливих обрисів і переріс у світову проблему. 30 січня 2020 р. ВООЗ оголосила спалах COVID19 масштабною надзвичайною ситуацією у галузі охорони здоров'я (Ren et al, 2020). Станом на 1 травня 2021 р. кількість заражених SARS-CoV-2 по всьому світу досягла майже 170 млн. та 3,5 млн. летальних випадків.

Важливо зазначити, що у країнах Європи зафіксовано значно більше випадків захворювання та смертності від COVID-19 ніж у Східній Азії, де хвороба була вперше виявлена (Zhu et al, 2020). Такі популяційні відмінності є унікальними, саме для SARS-CoV-2 і не спостерігалися, ні у випадку тяжкого респіраторного синдрому (SARS), ні у близькосхідного респіраторного синдрому (MERS), які мали місце в 2002 та 2012 рр. відповідно. Окрім, соціоповедінкових відмінностей, між населенням Європи та Східної Азії, слід врахову-

вати, відмінності, як вірусологічного характеру SARS-CoV-2, так і особливості генофонду країн. Для інфекційних захворювань, таких як COVID-19, важливим моментом є генетичні особливості індивідів, які можуть визначати стійкість або чутливість до інфікування. Таким чином дослідження факторів спадкової схильності до інфікування SARS-CoV-2, а також тяжкості перебігу та смертності є вкрай актуальними.

Ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2), було ідентифіковано, як функціональний рецептор для SARS-CoV-2, який дозволяє вірусу проникати до клітин індивіда-хазяїна, аналогічно до (SARS) 2002 р. (Li et al, 2003). Вивчення молекулярної взаємодії між вірусом і рецептором клітини хазяїна, є важливим кроком на шляху до розуміння патогенезу вірусної інфекції та сприйнятливості до інфікування певних індивідів. Важливо зазначити, що незважаючи на вже досліджені сталі молекулярні механізми інфікування SARS-CoV-2, встановленні суттєві відмінності клінічних проявів і перебігу захворювання, які можуть бути зумовлені, як за рахунок циркуляції в популяціях різних штамів вірусу, так і генетичних особливостей інфікованих індивідів.

В попередніх дослідженнях було проведено моделювання взаємодії вірусу з різними мутантними варіантами рецептора ACE2 та спрогнозовано, що генетичні варіанти в гені ACE2 можуть впливати на індивідуальну сприйнятливості або резистентності до SARS-CoV-2, відповідно до функціональної ролі ACE2 в патофізіології людини. Проте враховуючи, нещодавно проведені дослідження кодуючої послідовності гена ACE2 серед 131 SARS-CoV-2 позитивних індивідів, не було отримано вагомих даних на користь асоціації між генетичними варіантами гена ACE2 і чутливістю до зараження та/або тяжкості перебігу захворювання COVID-19 (Novelli et al, 2020). Вочевидь, що процес проникнення коронавірусу в клітину, спричинює зниження кількості активного ACE2. Оскільки ACE2, разом з ACE1 та реніном є головними регуляторами ренін-ангіотензинової системи (РАС), то актуальність дослідження цього механізму, а також чинників, що можуть на нього впливати, наразі є надзвичайно високою. Роль ACE1 полягає в кон-

вертації ангіотензину I в ангіотензин II, а також метаболізації брадикініну, в той час як ACE2 відповідає за конвертацію ангіотензину II в ангіотензин 1–7. Взаємодія між ACE1 та ACE2 є реципрокною, коли перший є індукованим, другий – репресується. Дана взаємодія є основою збереження фізіологічного гомеостазу в контексті РАС. Відповідно в умовах зараження вірусом SARS-CoV-2, ангіотензин II в тілі хворого не трансформується в ангіотензин 1–7, що виводить РАС з рівноваги. В свою чергу це може сприяти розвитку важкого гострого респіраторного синдрому (SARS), оскільки збільшується проникність судин, (Itoyama et al, 2004), відбувається індукція апоптозу ендотеліальних клітин (Tiret et al, 1992) та клітин альвеолярного епітелію (Zheng et al, 2020).

З попередніх досліджень відомо, що в 16 інтроні гена ACE1 існує два алельні варіанти – I/D (інсерція/делеція), 287 нуклеотидів. ACE II, ID, та DD – це три генотипи ACE1. При цих генотипах спостерігаються різні рівні білка ACE. Індивіди з *Alu* (II генотипом) мають менший рівень ACE порівняно з індивідами, які мають *Alu* (DD генотип). Було показано, що інтронний *Alu* поліморфізм гена ACE безпосередньо впливає на експресію цього гена, оскільки наявність елемента *Alu* в 16 інтроні регулює активність промотора гена ACE і цілком вірогідно слугує, як трансактивуючий репресор активності РНК полімерази II (Rigat et al, 1990). Індивіди які мають гомозиготну делецію (відсутність) *Alu* повторів (генотип DD) демонструють найвищий рівень експресії білка ACE1, а індивіди, які є гомозиготними по інсерції генотип II – нижчий рівень експресії. Дуже суттєвим, є те, що *Alu* поліморфізм в гені ACE може впливати на чутливість до інфікування, клінічну маніфестацію та перебіг COVID-19 в багатьох напрямках. Оскільки I/D поліморфізм є одним з важливих чинників, асоційованих з рівнем ACE в плазмі крові, а також в тканинах організму, була висунута гіпотезу, що даний поліморфізм є дуже важливим чинником в контексті прогнозування перебігу захворювання в пацієнтів, а також розроблення персоналізованої терапії (Saab et al, 2007). Деякі дослідники акцентують увагу на тому, що такий дисбаланс може призвести до фіброзу

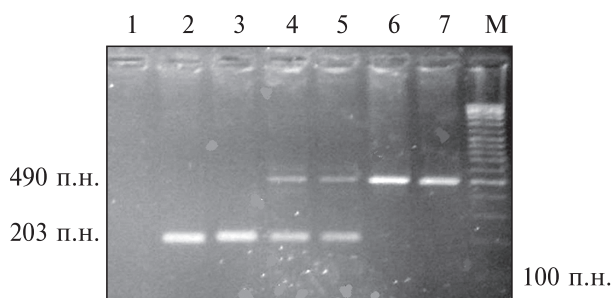


Рис. 1. Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР продукту гена ACE (I/D) в 2%-ному агарозному гелі: доріжка № 1 – негативний контроль, № 2, 3 – II, № 4, 5 – I/D, № 6, 7 – DD, М – маркер молекулярної маси (Ladder 100 b.p.)

(Bellone et al, 2020), а також сприяти прозапальним процесам, шляхом вивільнення прозапальних медіаторів: інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 (Ned et al, 2012). Зважаючи на важливу функціональну роль гена *ACE1*, змінені рівні експресії кодованого ним білка у індивідів по I/D поліморфізму, можуть стати передумовою важливих патологічних процесів, пов'язаних з COVID-19, тому метою нашої роботи було дослідити зв'язок між розповсюдженістю генотипів за поліморфізмом I/D, рівнем захворюваності та смертності від COVID-19 в Україні та інших країнах Європи.

Матеріали та методи. В якості популяційної вибірки досліджувалася група здорового населення з різних регіонів України, яка складалась зі 100 неспоріднених індивідів, які брали участь у дослідженні, шляхом інформованої згоди. Виділення та очищення ДНК з

Таблиця 1. Розподіл генотипів та алельних варіантів поліморфізму I/D в гені *ACE1* в контрольній групі здорових індивідів з України

Локус	Контрольна група, n = 100
<i>Генотипи, n (%)</i>	
II	18(0,18)
ID	51(0,51)
DD	31(0,31)
<i>Алелі</i>	
I	0,435
D	0,565

лейкоцитів периферичної крові індивідів обстеженої групи проводили за стандартним фенолхлороформним методом з протеїназою К. Дані по розподілу генотипів II за поліморфізма *ACE1* в різних країнах Європи (Угорщина, Польща, Словаччина, Франція, Італія, Іспанія, Велика Британія, Нідерланди, Швеція, Данія, Португалія, Швейцарія, Бельгія, Німеччина) були зібрані з попередніх публікацій. Дані по кількості хворих та кількості летальних випадків на мільйон населення в Україні, були отримані від Центру громадського здоров'я МОЗ України (<https://www.phc.org.ua/>) за вище перерахованими країнами Європи дані були зібрані з Центру системної науки та інженерії при Університеті Джона Хопкінса. (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) та сайту (<https://ourworldindata.org>).

Для аналізу поліморфізму I/D гену *ACE1* використовували методику ПЛР з детекцією в кінцевій точці використовуючи, наступні послідовності олігонуклеотидних праймерів:

F 5' CTG GAG AGC CAC TCC CAT CCT TTC T 3'
R 5' GAC GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

Синтез олігонуклеотидних послідовностей за нашим дизайном, виконували на замовлення компанією METABION (Німеччина). Для проведення полімеразної ланцюгової реакції, використовували набір Master Mix ready to load, виробництва «Solis BioDyne», (Тарту, Естонія), проводилася в автоматичному режимі на термоциклері iCycler, виробництва «BIO-RAD» (США). Продукти ПЛР фракціонували методом гель-електрофорезу в 2%-ному агарозному гелі і фарбі (інтеркалюючий барвник ДНК).

Статистична обробка даних проводилася за використання коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R).

Результати. Поліморфізм I/D в гені *ACE1* полягає в наявності (I – Insertion, 490 п.н.) або відсутності (D-Ddeletion, 203 п.н.) фрагмента розміром 287 нуклеотидів в 16-му інтроні гена *ACE1*. Результати аналізу даного поліморфізму наведено на рис. 1.

Аналіз алельних варіантів за поліморфізмом *ACE1* I/D проводили в групі 100 осіб з різних регіонів України (середній вік 35 років, 50 – чоловіків, 50 – жінок). Розподіл геноти-

пів та алельних варіантів досліджуваного поліморфізму наведено в табл. 1.

Для аналізу взаємозв'язку зустрічальності генотипу II з випадками захворюваності та смертності від COVID-19 на 1 млн. населення в Україні та деяких країнах Європи, з раніше опублікованих джерел, було зібрано дані про розповсюдженість генотипу II за поліморфізмом ACE1 I/D (табл. 2).

По кожній країні Європи задля узгодження даних, показники захворюваності та смертності були взяті за різні періоди пандемії COVID-19, а саме коли визначалися піки захворюваності на коронавірусну хворобу у кожній країні та коли рівень тестування з використанням RT-ПЛР тестувань, сягав 100 на 1 тис. населення, для України це період з 01.02.21–01.05.21, а для таких країн як Угорщина, Польща, Словаччина, Франція, Італія, Іспанія, Велика Британія, Нідерланди, Швеція, Данія, Португалія, Швейцарія, Бельгія, Німеччина період з 23.03.20–23.05.20 відповідно.

Важливо зазначити, що частота генотипу II серед здорового населення України становила 18 %, серед досліджуваних країн Європи найвищим цей показник був в популяції Польщі (Borzyszkowska et al, 2012). В той час, як най-

нижчий показник відмічався в популяції Іспанії 15 % (Freitas et al, 2008). З іншого боку, в цій же популяції спостерігали найвищий показник захворюваності 5034 на 1 млн. населення, а найнижчий показник захворюваності спостерігався у Словаччини 284 на 1 млн. населення. Важливо зазначити в популяції Словаччини, частота генотипу II, є однією з найвищих в групі досліджуваних країн Європи і складала 25 % (Siváková et al, 2009), в той же час серед населення Бельгії, де частота генотипу II, складає 19 %, можна відмітити найвищі показники смертності від COVID-19. Найнижчі показники смертності від COVID-19 спостерігали серед населення України де частота генотипу II складає 18 %, при цьому захворюваність в даній популяції складає 471 на 1 млн. населення. На підтвердження нашої гіпотези про можливу протективну роль носійства генотипу II при зараженні SARS-CoV-2 та при перебігу захворювання на COVID-19 нами було проведено аналіз кореляції між показниками захворюваності та смертності на 1 млн населення і частотою генотипу II гена ACE1.

Кореляцію між захворюваністю на COVID-19 (рис. 2), смертністю від даного захворювання (рис. 3) та поширеністю генотипу II гена

Таблиця 2. Частоти генотипу II та показники захворюваності та смертності від COVID-19

Країни	Кількість обстежених	ACE 1 I/I (%)	Covid-19 випадки	Випадок/ попул. (n/mill)	Смертність	Смертей/ попул. (n/mill)
Україна	100	18	388715	471	21676	2,67
Угорщина	120	27	3741	386	482	50
Польща	632	29	29392	774	1247	33
Словаччина	209	25	1548	284	284	5
Швеція	59	27	33188	3307	3992	398
Данія	199	23	11487	1990	561	97
Швейцарія	199	25	31117	3631	1938	226
Велика Британія	386	21,2	258504	3828	36757	544
Нідерланди	61	20	45265	2648	5830	341
Бельгія	109	19	56810	4923	9237	800
Німеччина	172	20,1	179986	2155	8261	99
Франція	450	17,6	182036	2795	28218	433
Іспанія	266	15	235290	5034	28678	614
Італія	468	16,6	229327	3787	32735	541
Португалія	510	16	36690	3569	1517	148

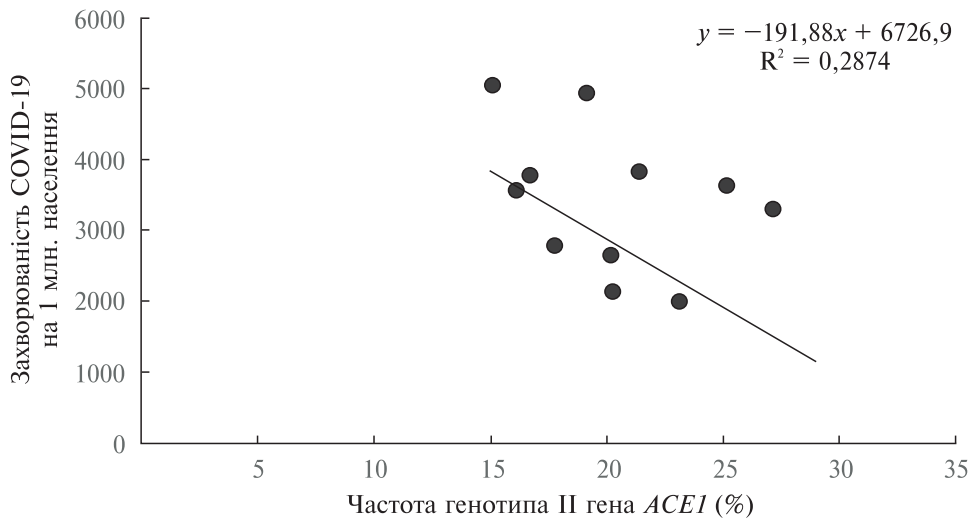


Рис. 2. Графік залежності між захворюваністю COVID-19 та частотою поширеності генотипа II гена ACE1 (%) в Україні та досліджуваних країнах Європи

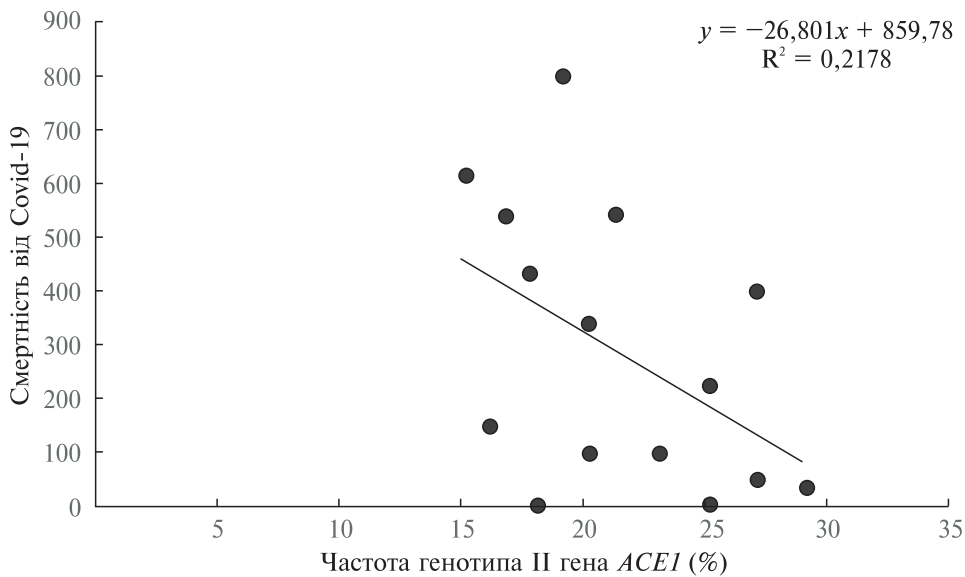


Рис. 3. Графік залежності між смертністю від COVID-19 та частотою поширеності генотипа II гена ACE1 (%) в Україні та досліджуваних країнах Європи

ACE1 в досліджуваних популяціях, оцінювали з використання коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R). За результатами розрахунку даного показника (R) для захворюваності було визначено, статистично вірогідну, від'ємну кореляцію між захворюваністю та поширеністю генотипа II ($R = -0,53$, $p < 0,05$), така ж тенденція спостерігалася для взаємозв'язку між смертністю від COVID-19 та поширенос-

ті генотипа II в популяціях, проте значення коефіцієнту кореляції ($R = -0,47$, $p = 0,09$) не є статистично достовірним.

Наявність генотипу II може впливати на захворюваність та клінічний перебіг COVID-19, подібні закономірності були зазначені в дослідженнях інших авторів, стосовно населення країн Європи та Близького Сходу, в ході даного дослідження також було встановлено,

що населення цих країн, має більш високу вірогідність щодо сприятливості інфікування SARS-CoV-2 у порівнянні з населенням країн Азії (Naoki et al, 2020). Необхідно зазначити отримані нами результати, стосовно асоціації між частотою генотипу II та захворюваністю на COVID-19, співпадають з закономірностями отриманими у дослідженнях авторів (Naoki et al, 2020; Joris and Delanghe et al, 2020). Проте, щодо взаємозв'язку між смертністю від COVID-19, та носійством генотипу II, нами не було встановлено статистично вірогідної залежності для населення України, сусідніх прикордонних держав – Польщі, Словаччині, Угорщині та проаналізованих нами інших країн Європи (Швеція, Данія, Бельгія, Італія, Іспанія, Франція, Швейцарія, Нідерланди, Португалія, Німеччина, Велика Британія).

Виявлені відмінності між показниками захворюваності та смертності від COVID-19 в різних країнах Європи і особливо у порівнянні з жителями країн Азії, можна пояснити як соціокультурними відмінностями у поведінці населення під час пандемії, так і різницею у протиепідемічних заходах та рівні надання медичної допомоги. Проте, виявлені нами та іншими авторами асоціації між поширеністю різних генотипів за поліморфізмом ACE1 I/D та показниками захворюваності, смертності від COVID-19, дають підстави вважати, що поліморфізм ACE1 I/D може бути інформативним генетичним маркером прогнозу поширеності SARS-CoV-2 в популяції, з іншого боку отримані раніше в чисельних дослідженнях дані про асоціацію алельного поліморфізму ACE1 I/D з кардіоваскулярними захворюваннями, запальними та імунними процесами, відкривають перспективи для досліджень його, як маркера прогнозу тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 (Manci Li et al, 2021). В ході досліджень інших генів, продукти яких залучені до патогенності SARS-CoV-2: ACE2b CTSL, TMPRSS, були отримані суперечливі результати, щодо їх асоціації з рівнем захворюваності, тяжкістю перебігу та смертністю від COVID-19 (Anastassopoulou et al, 2020; Brest et al, 2020; Naoki et al, 2020).

Висновки. Встановлено розподіл генотипів та частоту алельних варіантів за поліморфізмом інсерція/делеція (I/D) в 16-му інтроні

гена ACE1 в популяції здорового населення України. Виявлені нами та іншими дослідниками закономірності про від'ємну кореляцію між захворюваністю, смертністю від COVID-19 та поширеністю гомозигот за інерцією (II) за поліморфізмом гена ACE1, в популяціях України та інших країн Європи, віддзеркалюють багатовекторні взаємозв'язки між рівнем експресії даного гена та патогенезом COVID-19. Подальше дослідження ролі алельних варіантів гена ACE1 в розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень від COVID-19 є перспективними для впровадження прогностичних генетичних маркерів в схеми персоналізованої терапії.

Дотримання етичних стандартів. Етичне схвалення дослідження було отримано від комітету з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», протокол №28 від 15.10.2020 р. Інформована згода була отримана від обстежених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Дана робота фінансувалася в рамках НДР «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні» з державним реєстраційним номером 0120U104508.

RELATIONSHIP BETWEEN THE PREVALENCE OF ACE1 I/D POLYMORPHISM GENOTYPE II AND COVID-19 MORBIDITY, MORTALITY IN UKRAINE AND IN SOME EUROPE COUNTRIES

L.A. Livshits, T.A. Harashchenko,
T.R. Umanets, D.S. Krasnienkov, O.V. Gorodna,
V.V. Podolskiy, T.M. Kaminska, V.F. Lapshyn,
V.V. Podolskiy, Yu.G. Antipkin

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine

Institute of Molecular Biology and Genetics National Academy of Sciences of Ukraine, Zabolotnogo Str., 150, Kyiv, 03143, Ukraine

State Institution «Institute of Gerontology named after Dmitry F. Chebotarev, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Street, 67, 04114, Kyiv, Ukraine

Kyiv City Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Dehtiarivska Street, 23, 04119, Kyiv, Ukraine
E-mail: livshits@edu.imbg.org.ua, tatti.my@gmail.com, tetiana.umanets@gmail.com, krasnenkovd@gmail.com, podolskyv@ukr.net

Coronavirus disease (COVID-19), which was first recorded in China in December 2019, quickly spread to other countries and in a short period of time, the local outbreak escalated into a pandemic. There are significantly more cases of COVID-19 morbidity and mortality in European countries than in East Asia, where the disease was first detected. Such population differences are unique, especially for SARS-CoV-2 and are due to both socio-behavioral differences and features of the gene pool of the population of different countries. For infectious diseases, such as COVID-19, an important point is the genetic characteristics of individuals, which can determine its resistance or susceptibility to infection. Therefore, studies of the factors of hereditary predisposition to SARS-CoV-2 infection, as well as severity and mortality are extremely relevant. After genotyping among the healthy population of Ukraine and collecting relevant data from some European countries, we determined the correlation between morbidity, mortality from COVID-19 and the prevalence of genotype II in the populations of Ukraine and several European countries. There was a negative correlation between the carrier of genotype II and susceptibility to SARS-CoV-2 infection per 1 million population ($R = -0.53$, $p < 0.05$), so individuals with genotype II can be considered more resistant to infection SARS-CoV-2. Further study of the role of allelic variants of the ACE1 gene in the development of severity and complications affected patients of COVID-19, are promising for identified of genetic markers for development of personalized therapy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP. (2020) Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* 4:1–8. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4
- Bellone M, Calvisi SL. (2020) ACE polymorphism and COVID-19-related mortality in Europe. *Mol. Med. (Berl)*. 98:1505–1509. doi: 10.1007/s00109-020-01981-0
- Borzyszkowska J, Stanislawska-Sachadyn A, Wirtwein M, Sobiczewski W, Cieciewicz D, Targonski R, Gruchala M, Rynkiewicz A, Limon J. (2012) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J Appl Genet* 53: 175–182. <https://doi.org/10.1007/s13353-012-0083-3>
- Brest P, Refae S, Mograbi B, Hofman P, Milano G. (2020) Host polymorphisms may impact SARS-CoV-2 infectivity. *Trends Genet* 36(11):813–815. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.003
- Freitas AI, Mendonça I, Briyn M, Sequeira MM, Reis RP, Carracedo A, Brehm A. (2008) RAS gene polymorphisms, classical risk factors and the advent of coronary artery disease in the Portuguese population. *BMC Cardiovasc. Disord* 8:15 <http://www.biomed-central.com/1471-2261/8/15>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Itoyama S. et al. (2004) «ACE1 polymorphism and progression of SARS», *Biochem Biophys Res Commun* 323(3). doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.208
- Delanghe JR, Speeckaert MM, de Buyzere ML. (2020) «COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism», *Clin Chem Lab Med* 58(7):1125–1126. doi: 10.1515/cclm-2020-0425.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426(6965):450–454.
- Manci Li, Schifanella L, Larsen PA. (2021) «Alu retrotransposons and COVID-19 susceptibility and morbidity». *Hum Genomics* 15(1):2. doi: 10.1186/s40246-020-00299-9
- Na Zhu, PhD, Dingyu Zhang MD, Wenling Wang PhD, Xingwang Li, MD, Bo Yang MS, Jingdong Song PhD, Xiang Zhao PhD, Baoying Huang PhD, Weifeng Shi PhD, Roujian Lu MD, Peihua Niu PhD, Faxian Zhan PhD et al. (2020) «A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019». *N Engl J Med* 382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Naoki Y, Yasuo A, Nao N, Rain Y, Georg B, Takashi G, Kunitada S, Masashi M. (2020) «SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype», *Genetic* 758:144944. doi: 10.1016/j.gene.2020.144944
- Ned RM et al. (2012) «The ACE I/D polymorphism in US adults: Limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity», *Amer J Hyperten* 25(2) doi: 10.1038/ajh.2011.182
- Novelli A, Biancolella M, Borgiani P et al. (2020) Analysis of ACE2 genetic variants in 131 Italian SARS-CoV-2-positive patients. *Hum Genomics* 14:29. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00279-z>
- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ et al. (2020) Identification of novel coronavirus causing severe pneumonia in

- human: a descriptive study. *Chinese Med J* **133**(9): 1015–1024. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* **86**(4):1343–1346. doi: 10.1172/JCI114844
- Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. (2007) The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet Res Camb* **89**:259–267
- Siváková D, Lajdová A, Basistová Z, Cvícelová M, Blazíček P. (2009) ACE insertion/deletion polymorphism and its relationship to the components of metabolic syndrome in elderly Slovaks *Anthropol Anz* **67**:1–11. <https://doi.org/10.1127/0003-5548/2009/0001>
- Tiret L et al. (1992) «Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels». *Am J Hum Genet* **51**(1)
- Velavan TP, Meyer CG. (2020) The COVID-19 epidemic. *Trop Med Inter Health*. **25**(3). doi/10.1111/tmi.13383

Надійшла в редакцію 02.05.21
Після доопрацювання 07.06.21
Прийнята до друку 18.09.21