УДК:616. 98-071 (COVID-19)
https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.01

ПОЛІМОРФІЗМ РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ ІІ ПЕРШОГО ТИПУ (A1166C AT1R) ЯК ФАКТОР, ЩО УСКЛАДНЮЄ ПЕРЕБІГ COVID-19

А. І. Ваценко, Т. І. Коваль

Полтавський державний медичний університет, м.Полтава, Україна

Резюме

Актуальність: гостра респіраторна хвороба COVID-19 продовжує нести загрозу для здоров'я людей в усіх куточках світу. Визначення нових предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби є необхідним для попередження нових спалахів та зниження рівня летальності серед населення.
Мета дослідження – проаналізувати поширеність і вплив поліморфізму рецептора ангіотензину ІІ першого типу (A1166C at1r) на тяжкість перебігу COVID-19.
Матеріали і методи: нами було проведено дослідження «випадок-контроль» за участі 151 пацієнта, яким було встановлено діагноз COVID-19 та які перебували на стаціонарному лікуванні у КП «ПОКІЛ» ПОР та КП «3-я МКЛ ПОР» з квітня 2020 року по березень 2021 року. Діагноз було встановлено на підставі обстеження пацієнтів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та виявленням у матеріалі назофарингельного зішкрібу РНК вірусу SARS-CoV-2.
У кожного із пацієнтів було виділено один із трьох генотипів гена at1r (rs5186): AA, AC та CC. Розподіл генотипів був наступним: AA – 58 чоловік (38,4 %), AC – 70 (46,4 %), CC – 23 (15,2 %). Група здорових осіб мала такий розподіл генотипів: AA – 42 особи (51,2 %), AC – 28 осіб (34,1 %) та CC – 12 осіб (14,7 %). З метою визначення впливу поліморфізму гена at1r на перебіг COVID-19, пацієнти (n=151) були розподілені на 2 групи залежно від носійства C-алелю.
Результати: комбінований генотип AC+CC достовірно частіше зустрічався в групі з тяжким (p=0,011) та тяжким +критичним (p=0,003) перебігом у порівнянні з контрольною групою. Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару як із середньотяжким (p=0,016) так і з тяжким та критичним перебігом захворювання (p=0,016). Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7 %), по відношенню до пацієнтів з AA-генотипом (44,8 %), p=0,005. Вони частіше знаходились на підтримці з використанням лицевої маски – 49 (52,7 %).
Висновки: поліморфізм рецептора ангіотензину ІІ першого типу (A1166C at1r) є фактором, що впливає на тяжкість перебігу COVID-19. Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше мають тяжкий перебіг захворювання та потребують кисневої підтримки.

Ключові слова: **рецептор ангіотензину ІІ першого типу, SARS-CoV-2, COVID-19, поліморфізм, ген.**

ВСТУП

Гостра респіраторна хвороба COVID-19, причиною якої є висококонтагіозний та патогенний вірус SARS-CoV-2, продовжує нести загрозу для здоров'я людей та економічні збитки. Багаточисельні мутації вірусу спричиняли періодичні підйоми захворюваності в усьому світі, водночас змінювалась і клінічна картина хвороби [1, 2]. Кожен штам вірусу продемонстрував особливі риси порівняно з попередніми варіантами і став домінуючим або на регіональному рівні у випадку Альфа (лінія PANGO10 B.1.1.7), Бета (B.1.351) і Гамма (P. 1) – в Європі, Південній Африці та Південній Америці відповідно, або на глобальному рівні у випадку Дельта (підлінії B.1.617.2/AY) і багатьох підліній Омікрону (підлінії B.1.1.529/BA, такі як BA.1, BA.2 і BA.5) [2].

Дослідження основних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 залишаєть-

ся актуальним зважаючи на продовження циркуляції збудника в популяції. На сьогодні визначено вплив старшого віку пацієнтів і супутньої патології, такої як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду в анамнезі, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет [3, 4, 5]. Однак, тяжкий та критичний перебіг COVID-19 у осіб різних вікових груп, які не входять до групи ризику змушує продовжувати пошук інших факторів, які можуть обтяжувати перебіг захворювання або призводити до летального висходу. Зокрема, значна увага на сьогодні приділяється визначенню специфічних генетичних маркерів[6, 7].

Розуміння варіабельності генів у пацієнтів з COVID-19 може дати уявлення про патогенез захворювання, індивідуальну сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2, тяжкість перебігу, ускладнення та прогноз смертності від хвороби [6].

Потрапляння вірусу в клітини хазяїна залежить від зв'язування спайкового білка вірусу (S) з мембранозв'язаним ангіотензинперетворюючим ферментом II (АПФ 2), який локалізований на клітинах слизової оболонки порожнини рота, дихальних шляхів та серця [8]. Спайковий білок вірусу SARS-CoV-2 має унікальну афінність зв'язування з позаклітинним доменом АПФ2 людини завдяки розпізнаванню пептидазного домену АПФ2 у якості рецептора [8, 9].

У даний час інформація щодо ролі поліморфізму генів цього рецептору при COVID-19 є обмеженою. Відомо, що АПФ2 є основним ефектором ренін-ангіотензинової системи, який перетворює ангіотензин I у фізіологічно активний ангіотензин II. Водночас, ангіотензин II пов'язаний із прозапальною та протифібротичною активністю при COVID-19, а також з окислювальним стресом. Через рецептор ангіотензину II першого типу (at1r) ангіотензин II реалізує основну частину свого впливу на серцево-судинну та видільну системи. Вплив at1r на сприйнятливість та тяжкість захворювання у пацієнтів з COVID-19 все ще залишається невизначеним, хоча поліморфізми at1r є важливими для захворювань, що ускладнюють перебіг COVID-19, таких як гіпертонія, діабет та серцево-судинні захворювання [10].

Іранськими та українськими вченими було встановлено певний зв'язок між наявністю С-аллелю (rs5186) at1r та тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 [8, 9]. Зокрема, у дослідженні українських вчених було встановлено наявність комбінованого генотипу AC+CC у пацієнтів, які потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) [11]. У той час як іранські дослідники D. Dhumad та ін. (2022) виявили зв'язок комбінованого генотипу AC+CC з ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВАІТ) та смерті пацієнтів [10].

Проте, при більш детальному вивченні літературних джерел виявлено недостатність даних які б могли висвітлити вплив цього генотипу на тяжкість перебігу COVID-19. Саме тому питання ролі генетичних біомаркерів в клініці та наслідках коронавірусної інфекції залишається й досі відкритим.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізувати поширеність і вплив поліморфізму рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C at1r) на тяжкість перебігу COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами було проведено дослідження «випадок-контроль» за участі 151 пацієнта, яким було встановлено діагноз COVID-19 та які перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному підприємстві «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня» Полтавської обласної ради та Комунальному підприємстві «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» з квітня 2020 року по березень 2021 року. Діагноз було встановлено на підставі обстеження пацієнтів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та виявленням у матеріалі назофарингельного зішкрібу РНК вірусу SARS-CoV-2. При постановці діагнозу COVID-19 та оцінці тяжкості перебігу захворювання керувались міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду і Наказу МОЗ України № 762 від 02.04.2020 р. та рекомендаціями ВООЗ.

Дослідження проводилось із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів».

У дослідження були включені пацієнти старше 18 років, які мали позитивний ПЛР тест на COVID-19, були госпіталізовані до стаціонару та підписали добровільну інформовану згоду для участі. Критеріями виключення стали пацієнти з легким перебігом хвороби, вагітні, пацієнти з активними хронічними вірусними гепатитами і підтвердженим ВІЛ-статусом.

Для порівняння частоти розподілу генотипів серед здорового населення було використано групу контролю – 82 здорові особи. Розподіл частот алелей A1166C at1r оцінювали на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга, за допомогою критерію χ^2 (https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html).

Дослідження поліморфізму A1166C at1r проводили на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) Полтавського державного медичного університету. Для проведення генетичного дослідження забір венозної крові проводили у пробірки з ЕДТА (BD Vacutainer® K2E, Becton Dickinson, США). Поліморфізм A1166C гена at1r визначали ме-

тодом ПЛР із подальшим рестрикційним аналізом. Кожен зразок ДНК аналізували методом ПЛР у двох екземплярах. Для ПЛР використовували наступні праймери: F: 5'-CCTGCACCATGTTTTTGAGGTTG AGTGAC-3 та R: 5'-AAAATAACAGGACAAACGCA GGCTAGGGAG-3 . Після розщеплення ферментом Dde I (Promega, США) протягом 2 годин при 37 °С, ПЛР-дайджест детектували на електрофорезі в 2,5 % агарозному гелі, забарвленому бромистим етидієм. Використовували маркер молекулярної маси ДНК pBR322/BsuRI (Promega, США).

Обробка статистичних даних проводилась з використанням програми SPSS Statistics 17.0. Вірогідність відмінностей кількісних результатів для порівнюваних груп пацієнтів було визначено за допомогою t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі, а при розподілі, який відрізнявся від нормального, – U-критерію Манна-Уітні, відносних – методом аналізу таблиць спряженості, за допомогою критерію χ^2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було проаналізовано дані 151-го учасника, середній вік яких склав 59,94 ±13,44 роки. Серед них жінок – 88 (58,3 %), чоловіків – 63 (41,7 %). Відповідно до тяжкості перебігу COVID-19, 91 пацієнт (60,3 %) мав середньотяжкий перебіг, 50 (33,1 %) – тяжкий, 10 (6,6 %) – критичний.

У кожного із пацієнтів було виділено один із трьох генотипів гена at1r (rs5186): AA, AC та CC. Розподіл генотипів був наступним: AA – 58 чоловік (38,4 %), AC – 70 (46,4 %), CC – 23 (15,2 %).

Група здорових осіб мала наступний розподіл генотипів: AA – 42 особи (51,2 %), AC – 28 осіб (34,1 %) та CC – 12 осіб (14,7 %). Комбінований генотип AC+CC виявлявся практично з однаковою частотою у 93 (61,5 %) пацієнтів та у 40 (48,7 %) осіб із групи контролю (p=0,071).

З метою визначення впливу поліморфізму гена at1r на перебіг COVID-19, пацієнти (n=151) були розподілені на 2 групи залежно від носійства С-алелю:

Група 1 – пацієнти з генотипом AA,

Група 2 – пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC.

Досліджувані групи були співставними за статтю, але за середнім віком група контролю виявилася молодшою (таблиця.1).

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп

	Група контролю	1 група n=58	2 група n=93
Стать, абс (%): Чоловіки Жінки	 33 (40,2) 49 (59,8)	 23 (39,7) 35 (60,3)	 40 (43,0) 53 (57,0)
Середній вік, роки, M± m	42,10±10,02	60,38±13,04 p_1=0.025	59,67 ±13,74 p_2=0,018

Примітка: p_1-різниця між групою контролю та групою 1, p_2 – різниця між групою контролю та групою 2.

При аналізі розподілу генотипів за поліморфізмом A1166C гена at1r серед хворих на COVID-19 та здорових осіб встановлено, що комбінований генотип AC+CC достовірно частіше зустрічався в групі з тяжким (p=0,011) та тяжким +критичним (p=0,003) перебігом у порівнянні з контрольною групою (таблиця 2).

Таблиця 2

Розподіл генотипів за поліморфізмом A1166C гена at1r серед хворих на COVID-19 і здорових осіб, абс. число (%)

Генотип	Контрольна група (n=82)	Пацієнти з COVID-19			
		Середньотяжкий Перебіг (n=91)	Тяжкий+критичний (n=60)	Тяжкий (n=50)	Критичний (n=10)
AA	42 (51,2 %)	42 (46,2 %)	16 (26,6 %)	14 (28,0 %)	2 (20,0 %)
AC+CC	40 (48,8 %)	49 (53,8 %)	44 (73,4 %)	36 (72,0 %)	8 (80,0 %)
		p=0,544	**p=0,003**	**p=0,011**	P=0,093

Примітка: p – порівняння з групою контролю

Як показано у таблиці 3., пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару як із середньотяжким, так і з тяжким та критичним перебігом захворювання, що може свідчити про вплив алелі С на тяжкість хвороби та вищу вірогідність госпіталізації у стаціонар пацієнтів із COVID-19.

Таблиця 3

Тяжкість перебігу COVID-19 в залежності від розподілу генотипів

Тяжкість перебігу COVID-19	Група 1 (n=58)	Група 2 (n=93)	p
Середньотяжкий, абс (%)	42 (72,4 %)	49 (52,7 %)	**0,016**
Тяжкий перебіг, абс (%)	14 (24, 1 %)	36 (38,7 %)	**0,064**
Критичний перебіг, абс (%)	2 (3,4 %)	8 (8,6 %)	0,215
Тяжкий +критичний перебіг, абс (%)	16 (27,6 %)	44 (47,3 %)	**0,016**

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уітні залежно від передумов аналізу, та критерію χ^2.

При проведенні порівняльного аналізу потреби пацієнтів у оксигенотерапії та різних видах кисневої підтримки, встановлено, що пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7 %), по відношенню до пацієнтів з AA-генотипом (44,8 %) (p=0,005). Вони частіше знаходились на кисневій підтримці з використанням лицевої маски – 49 (52,7 %) (p=0,009) і з тенденцією до достовірності частіше потребували кисневої підтримки на високих (більше 5 л/хв) потоків кисню (p=0,058).

Таблиця 2

Потреба в оксигенотерапії в залежності від генотипу

Показник	Група 1 Генотип AA (n=58)	Група 2 Генотип AC+CC (n=93)	p
Потреба в кисневій підтримці (загалом)	26 (44,8 %)	63 (67,7 %)	**0,005**
Киснева підтримка з використанням лицевої маски загалом, абс (%)	18 (31,0 %)	49 (52,7 %)	**0,009**
Лицева маска з потоком кисню <5 л/хв., Абс (%)	11 (19,0 %)	26 (28,0 %)	0,211
Лицева маска з потоком кисню >5 л/ хв., абс (%)	7 (12,1 %)	23 (24,7 %)	**0,058**
Неінвазивна ШВЛ, абс (%)	6 (10,3 %)	7 (7,5 %)	0,548
Інвазивна ШВЛ, абс (%)	2 (3,4 %)	7 (7,5 %)	0,303
ШВЛ загалом (неінвазивна+інвазивна), абс (%)	8 (13,8 %)	14 (15,1 %)	0,831

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уітні залежно від передумов аналізу, та критерію χ^2; ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Пацієнти обох груп не мали суттєвих відмінностей щодо ризику госпіталізації у BAIT – 9 (15,5 %) із генотипом AA проти 23 (24,7 %) із комбінованим генотипом AC+CC (p=0,178) і частоти летального висходу – 2 (3,4 %) та 7 (7,5 %) відповідно (p=0,483).

Отримані результати дослідження дозволяють розширити значення впливу генетичних факторів на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, та дають підставу розглядати пацієнтів, які мають комбінований генотип AC+CC як потенційну групу ризику більш тяжкого перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

Під час проведеного дослідження генетичних факторів у пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару із підтвердженим COVID-19 встановлено, що:

1. Розподіл генотипів A1166C гена at1r не відрізнявся у пацієнтів з COVID-19 та здорових осіб, але комбінований генотип AC+CC достовірно частіше зустрічався в групі з тяжким (p=0,011) та тяжким +критичним (p=0,003) перебігом у порівнянні з контрольною групою.
2. Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару як із середньотяжким (p=0,016) так і з тяжким та критичним перебігом захворювання (p=0,016), що може свідчити про вплив саме алелі C на тяжкість хвороби COVID-19.
3. Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7 %), по відношенню до пацієнтів з AA-генотипом (44,8 %), p=0,005. Вони частіше знаходились на підтримці з використанням лицевої маски – 49 (52,7 %), p=0,009 і з тенденцією до достовірності частіше потребували кисневої підтримки на високих (більше 5 л/хв) потоків кисню (p=0,058).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані в ході нашого дослідження результати є підставою для більш детального пошуку генетичних предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дані про зв'язок фінансування розробки певними установами, фондами, організаціями, гранти: стаття є частиною науково-дослідної роботи, яка фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету та має назву: «Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України» (номер державної реєстрації 0121U107440).

ЛІТЕРАТУРА

1. Gupta K., Kaur G., Pathak T. et al. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. Gene. 2022. 844. 146790. https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146790
2. Carabelli A.M., Peacock T. P., Thorne L. G. et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. Nat Rev Microbiol. 2023. 21. 162-177. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7
3. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020. 109. P. 531-538 DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
4. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology. 2020. 5. 1-8 DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020. 395. 1054-1062 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Kaidashev I., Shlykova O., Izmailova O., et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. Heliyon. 2021 Aug. 7(8). e07863. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07863.
7. Kaidashev I., Izmailova O., Shlykova O., et al. Polymorphism of tmprss2 (rs12329760) but not ace2 (rs4240157), tmprss11a (rs353163) and cd147 (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. Acta bio-medica: Atenei Parmensis, 2023. 94(1). e2023030. https://doi.org/10.23750/abm.v94i1.13543
8. M hlendick B., Sch nfelder K., Breuckmann K., et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. Pharmacogenet Genomics. 2021 Oct 1. 31(8). 165-171. doi: 10.1097/FPC.0000000000000436.
9. Lan J., Ge J., Yu J., et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature. 2020 May. 581(7807). 215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
10. Dalil Dhumad G. et al. Evaluating IL6/D-dimer serum levels and genotypes of rs5186 (A1166C) in AGTR1 angiotensin II receptor type 1 gene as prognostic biomarkers for COVID-19 disease outcome in the Iraqi population. Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care. 2022. T. 2022, №. 3. C. 10.
11. Izmailova O., Shlykova O., Vatsenko A., et al. Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. Infect Genet Evol. 2022 Mar. 98. 105227. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105227.

REFERENCES

1. Gupta, K., Kaur, G., Pathak, T., & Banerjee, I. (2022). Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. Gene, 844, 146790. https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146790
2. Carabelli, A.M., Peacock, T.P., Thorne, L.G. et al. (2023). SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. Nat Rev Microbiol., 21, 162-177. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7
3. Li, B., Yang, J., Zhao, F. et al. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol ., 109, 531-538 DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
4. Guo, T., Fan, Y., Chen, M. et al. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology, 5, 1-8 DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
5. Zhou, F., Yu, T., Du, R. et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, 395, 1054-1062 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Kaidashev, I., Shlykova, O., Izmailova, O., Torubara, O., Yushchenko, Y., Tyshkovska, T., Kyslyi, V., Belyaeva, A., Maryniak, D. (2021). Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. Heliyon., Aug, 7(8), e07863. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07863.
7. Kaidashev, I., Izmailova, O., Shlykova, O., Kabaliei, A., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M.,

Volianskyi, A., Zelinskyy, G., Koval, T., & Dittmer, U. (2023). Polymorphism of tmprss2 (rs12329760) but not ace2 (rs4240157), tmprss11a (rs353163) and cd147 (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. Acta bio-medica: Atenei Parmensis, 94(1), e2023030. https://doi.org/10.23750/abm.v94i1.13543

8. M hlendick, B., Sch nfelder, K., Breuckmann, K., Elsner, C., Babel, N., Balfanz, P., Dahl, E., Dreher, M., Fistera, D., Herbstreit, F., H lzer, B., Koch, M., Kohnle, M., Marx, N., Risse, J., Schmidt, K., Skrzypczyk, S., Sutharsan, S., Taube, C., Westhoff, T.H., J ckel, K.H., Dittmer, U., Siffert, W., Kribben, A. (2021). ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. Pharmacogenet Genomics., Oct 1, 31(8), 165-171. doi: 10.1097/FPC.0000000000000436.
9. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature., May, 581(7807), 215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
10. Dalil Dhumad, G. et al. (2022). Evaluating IL6/D-dimer serum levels and genotypes of rs5186 (A1166C) in AGTR1 angiotensin II receptor type 1 gene as prognostic biomarkers for COVID-19 disease outcome in the Iraqi population. Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care., 3, 10.
11. Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. Infect Genet Evol., 98, 105227. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105227.

Summary

ANGIOTENSIN II TYPE I RECEPTOR POLYMORPHISM (A1166C AT1R) AS A FACTOR COMPLICATING THE COURSE OF COVID-19

A. I. Vatsenko, T. I. Koval

Poltava State Medical University, Kyiv, Ukraine

Introduction: The acute respiratory disease COVID-19 continues to pose a threat to human health worldwide. Identifying new predictors of severe coronavirus disease is necessary to prevent new outbreaks and reduce mortality among the population.

The aim of the study was to analyze the prevalence and impact of the angiotensin II type 1 receptor polymorphism (A1166C at1r) on the severity of COVID-19.

Materials and methods: We conducted a case-control study involving 151 patients who were diagnosed with COVID-19 and were inpatients at the Municipal Clinical Institution «POKIL» of the OR and the Municipal Clinical Institution «3rd City Hospital of the OR» from April 2020 to March 2021. The diagnosis was made based on the examination of patients by polymerase chain reaction (PCR) and the detection of SARS-CoV-2 virus RNA in the nasopharyngeal scrapings. One of the three genotypes of the at1r gene (rs5186) was identified in each of the patients: AA, AC, and CC. The distribution of genotypes was as follows: AA – 58 people (38.4 %), AC – 70 (46.4 %), CC – 23 (15.2 %).

The group of healthy individuals had the following genotype distribution: AA – 42 people (51.2 %), AC – 28 people (34.1 %) and SS – 12 people (14.7 %). In order to determine the impact of the at1r gene polymorphism on the course of COVID-19, patients (n=151) were divided into 2 groups depending on the carriage of the C allele.

Results: The combined AS+CC genotype was significantly more common in the group with severe (p=0.011) and severe + critical (p=0.003) course compared to the control group. Patients with combined AC+CC genotype were significantly more likely to be hospitalized with moderate (p=0.016) and severe and critical disease (p=0.016). Patients with the combined AC+CC genotype were significantly more likely to require oxygen therapy (67.7 %) compared to patients with the AA genotype (44.8 %), p=0.005. They were more likely to be supported with a face mask – 49 (52.7 %).

Conclusions: The angiotensin II type 1 receptor polymorphism (A1166C at1r) is a factor influencing the severity of COVID-19. Patients with a combined AC+CC genotype are significantly more likely to have a severe course of the disease and require oxygen support.

Key words: **angiotensin II type 1 receptor, SARS-CoV-2, COVID-19, polymorphism, gene.**