

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТЯЖЕСТЬ COVID-19 И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ



Е.А. Кригер<sup>1</sup>, О.В. Самодова<sup>1</sup>, О.А. Свитич<sup>2,4</sup>, Р.В. Самойликов<sup>2</sup>, Е.А. Меремьянина<sup>2,5</sup>,  
Л.В. Иванова<sup>1</sup>, Н.А. Бебякова<sup>1</sup>, Е.Н. Ильина<sup>3</sup>, А.В. Павленко<sup>3</sup>, Ю.И. Есин<sup>3</sup>,  
А.Л. Архипова<sup>3</sup>, С.Н. Ковальчук<sup>3</sup>, А.В. Кудрявцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, г. Архангельск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФБУН НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

**Резюме. Введение.** Однонуклеотидные замены в структуре генов, ассоциированные с изменением конформации белка-рецептора или экспрессии рецепторов к интерферонам, могут объяснить различия в восприимчивости и тяжести COVID-19, наряду с общеизвестными факторами риска. Цель: изучение взаимосвязи между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов, тяжестью течения COVID-19 и распространенностью генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника. **Материалы и методы.** Проведено исследование с включением случайной выборки населения Архангельска в возрасте от 42 до 76 лет (n = 305). Процедура исследования включала сбор данных о COVID-19 из Федерального регистра переболевших COVID-19, забор крови для серологического исследования на наличие антител к SARS-CoV-2, исследование полиморфных маркеров рецепторов к интерферонам и сбор образцов кала для выявления генов антибиотикорезистентности. **Результаты.** В течение 12–15 месяцев пандемии COVID-19 17,4% участников исследования перенесли COVID-19 с симптомами, 32,8% болели бессимптомно. К осени 2022 г. доля участников, переболевших с симптомами, увеличилась до 36,4%, а доля переболевших бессимптомно — до 61,3%. Выявлена взаимосвязь между генотипом СС варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, наличием аллеля Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, гаплотипа ССТТ и манифестным течением COVID-19. Выявлена взаимосвязь между гаплотипом GСТС, наличием пневмонии и тяжестью течения COVID-19. В ноябре 2022 г. резистентность к макролидам наблюдалась в 98,4% случаев, устойчивость к бета-лактамам — в 26,9%, резистентность к гликопептидам — в 13,8%. Резистентность к трем классам антибиотиков наблюдалась у 4,9% обследованных и чаще выявлялась у лиц с гаплотипом ССТТ. Гены, кодирующие бета-лактамазы, чаще выявлялись у лиц с гаплотипом GСТС, чаще болевших COVID-19 с пневмонией и получавших стационарное лечение. Гены резистентности к гликопептидам были ассоциированы с генотипом СС варианта rs2257167 гена *IFNAR1*. **Вывод.** Таким образом,

## Адрес для переписки:

Кригер Екатерина Анатольевна  
163000, Россия, г. Архангельск, Троицкий пр., 51,  
Северный государственный медицинский университет.  
Тел.: 8 (950) 963-57-11 (моб.).  
E-mail: kate-krieger@mail.ru

## Contacts:

Ekaterina A. Krieger  
163000, Russian Federation, Arkhangelsk, Troitski pr., 51,  
Northern State Medical University.  
Phone: +7 (950) 963-57-11 (mobile).  
E-mail: kate-krieger@mail.ru

## Для цитирования:

Кригер Е.А., Самодова О.В., Свитич О.А., Самойликов Р.В., Меремьянина Е.А., Иванова Л.В., Бебякова Н.А., Ильина Е.Н., Павленко А.В., Есин Ю.И., Архипова А.Л., Ковальчук С.Н., Кудрявцев А.В. Влияние полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов на тяжесть COVID-19 и антибиотикорезистентность // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 6. С. 1027–1039. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-17537

## Citation:

Krieger E.A., Samodova O.V., Svitich O.A., Samoilikov R.V., Meremianina E.A., Ivanova L.V., Bebyakova N.A., Iliina E.N., Pavlenko A.V., Esin Yu.I., Arkhipova A.L., Kovalchuk S.N., Kudryavtsev A.V. The impact of polymorphic variants of interferon receptor genes on COVID-19 severity and antibiotic resistance // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 6, pp. 1027–1039. doi: 10.15789/2220-7619-TIO-17537

выявлены генетические детерминанты восприимчивости, манифестного течения и тяжести COVID-19. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов и тяжести течения COVID-19 может использоваться для выявления людей с генетической предрасположенностью к тяжелому течению инфекции и определения приоритетных групп для проведения вакцинации, в том числе для профилактики антибиотикорезистентности при осложненном течении вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** полиморфные варианты, интерфероновые рецепторы, антибиотикорезистентность, COVID-19, генетические маркеры, тяжесть COVID-19.

## THE IMPACT OF POLYMORPHIC VARIANTS OF INTERFERON RECEPTOR GENES ON COVID-19 SEVERITY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Krieger E.A.<sup>a</sup>, Samodova O.V.<sup>a</sup>, Svitich O.A.<sup>b,d</sup>, Samoilikov R.V.<sup>b</sup>, Meremianina E.A.<sup>b,c</sup>, Ivanova L.V.<sup>a</sup>, Bebyakova N.A.<sup>a</sup>, Ilina E.N.<sup>c</sup>, Pavlenko A.V.<sup>c</sup>, Esin Yu.I.<sup>c</sup>, Arkhipova A.L.<sup>c</sup>, Kovalchuk S.N.<sup>c</sup>, Kudryavtsev A.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>e</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** *Background.* Single nucleotide substitutions in gene sequence associated with conformational changes in protein receptor or in expression of interferon receptors may explain variations in human susceptibility to infection and severity of COVID-19 along with other well-known risk factors. The study aimed to investigate associations between polymorphic variants of interferon receptor genes, COVID-19 severity and prevalence of antibiotic resistance genes in the gut microbiota. *Materials and methods.* The study was conducted using a random sample of Arkhangelsk population aged 42 to 76 years (n = 305). The research involved gathering COVID-19 data from the Federal Register, conducting blood tests for SARS-CoV-2 antibodies and polymorphic interferon receptor gene variants, and identifying antibiotic resistance genes in stool samples. *Results.* During the first 12–15 months of the COVID-19 pandemic, 17.4% of the study participants had symptomatic COVID-19, while 32.8% were asymptomatic. By the Autumn of 2022, symptomatic COVID-19 cases rose up to 36.4%, while asymptomatic cases increased to 61.3%. We reveal an association between the CC genotype of the *IFNAR1* gene rs2257167 variant, the presence of the T allele of *IFNAR2* gene rs2229207 variant, the CCTT haplotype and symptomatic COVID-19. The GCTC haplotype was associated with pneumonia and COVID-19 severity. In November 2022, macrolide resistance genes were observed in 98.4% of cases, whereas those to beta-lactams and glycopeptides — in 26.9% and 13.8% cases, respectively. Resistance to three classes of antibiotics was observed in 4.9% and was more frequently detected in individuals with the CCTT haplotype. Genes encoding beta-lactamases were more often found in individuals with the GCTC haplotype, those who had COVID-19 with pneumonia and those who received hospital treatment. Glycopeptide resistance genes were associated with the CC genotype of the rs2257167 variant of *IFNAR1* gene. *Conclusion.* We identified genetic determinants of susceptibility, symptomatic infection and COVID-19 severity. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and COVID-19 severity can be used to identify people with a genetic predisposition to severe infection and to determine priority groups for vaccination, including the prevention of antibiotic resistance in complicated course of viral infections.

**Key words:** polymorphic variants, interferon receptors, antibiotic resistance, COVID-19, genetic markers, COVID-19 severity.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — мультисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений, от бессимптомного инфицирования до крайне тяжелого течения, требующего проведения интенсивной терапии [29]. Тяжесть COVID-19 зависит от многих факторов, в том числе от штамма SARS-CoV-2, инфицирующей дозы вируса, наличия у пациента факторов риска, таких, как пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет, ожирение [25]. Немаловажную роль в восприимчивости к SARS-CoV-2 играют иммунологические и ге-

нетические детерминанты. Тяжесть заболевания может быть обусловлена индивидуальными вариациями в структуре генов, отвечающих за иммунный ответ [24]. Особенное значение в защите против SARS-CoV-2 имеют факторы, обуславливающие интерфероновый ответ на инфекцию: интерфероны I типа являются основным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом [19]. Интерфероны I типа (IFN  $\alpha/\beta$ ) продуцируются преимущественно эпителиальными и дендритными клетками в течение первых 24 часов после инфицирования [6]. Противовирусное действие интерферонов I типа осуществляется за счет активации транскрипции генов ряда противовирусных белков, подавляющих репликацию

вируса в пораженных клетках и препятствующим инфицированию соседних клеток [16, 18]. Интерфероны II типа ( $IFN\gamma$ ) синтезируются к 3–5 дню клетками иммунной системы и обеспечивают иммунорегуляторную функцию [5].  $IFN\gamma$  стимулирует как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, повышая устойчивость клеток к вирусной инфекции и активируя воспалительный ответ [14].

Свои функции интерфероны I и II типа реализуют путем связывания с трансмембранными рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к активации и экспрессии интерферон-стимулируемых генов. Рецепторы к интерферонам I типа, состоящие из двух субъединиц —  $IFNAR1$  и  $IFNAR2$ , экспрессируются большинством типов клеток, тогда как рецепторы интерферонов II типа, в частности  $IFNGR1$ , — преимущественно клетками иммунной системы [20].

Выраженность противовирусных иммунных реакций, опосредованных интерферонами, коррелирует с концентрацией интерфероновых рецепторов на поверхности клеток [11]. Количество и структура интерфероновых рецепторов во многом зависит от генетических особенностей индивида, что в свою очередь влияет на выраженность иммунного ответа. Самые распространенные изменения в гене человека — это полиморфизмы, которые заключаются в изменении одного нуклеотида в последовательности ДНК (single nucleotide variation — SNV) [17]. Полиморфный вариант гена  $IFNAR1$  рецептора  $IFN\alpha$  проявляется в замене аллеля G на C в позиции 34715699 хромосомы 21 (rs2257167), что приводит к замене валина на лейцин при синтезе молекулы белка-рецептора. При полиморфном варианте гена  $IFNAR2$  рецептора  $IFN\alpha$  происходит замена аллеля T на C в позиции 34614250 хромосомы 21 (rs2229207), что приводит к замене фенилаланина на серин в белковой молекуле. Описан также полиморфизм в промоторной области гена  $IFNGR1$  рецептора  $IFN\gamma$ , представляющий собой замену аллеля C на T в позиции 137541075 хромосомы 6 (rs1327474), которая может приводить к снижению экспрессии рецепторов и не влияет на их структуру.

Полиморфизм генов интерфероновых рецепторов имеет прогностическое значение и может объяснить врожденную восприимчивость или толерантность к инфекционным заболеваниям, в том числе вирусу SARS-CoV-2 [10, 12, 22, 26]. Изменение структуры белка рецептора вследствие однонуклеотидного полиморфизма может снижать чувствительность клеток к интерферонам, создавая более благоприятную среду для репликации вируса, что приводит к большей вероятности инфицирования, увеличению инфицирующей дозы, тяжести

заболевания и вероятности неблагоприятного исхода [27]. Лица с генетической предрасположенностью к рецидивирующим и/или тяжелым инфекциям чаще требуют назначения антибиотикотерапии, что является одним из факторов, влияющих на количественный и качественный состав кишечного микробиома и резистома [9].

Цель: оценить взаимосвязи между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов, тяжестью течения COVID-19 и распространенностью генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника.

## Материалы и методы

*Участники исследования.* Для участия в исследовании была сформирована выборка жителей Архангельска в возрасте от 42 до 76 лет ( $n = 305$ ), отобранных случайным образом из числа участников популяционного исследования сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай свое сердце» ( $n = 2380$ ), проведенного на базе ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (Архангельск) Минздрава России (СГМУ) в 2015–2017 гг., наблюдаемых проспективно на предмет постановки клинических диагнозов и смертности от всех причин. Все участники предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение всех этапов исследования было одобрено этическим комитетом СГМУ (протокол № 01/02-21 от 17.02.2021, протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022, протокол № 06/09-23 от 27.09.23).

*Процедура исследования и сбор данных о COVID-19.* Процедура исследования включала сбор данных о факте заболевания и тяжести COVID-19, взятие крови для серологических и иммуногенетических исследований, а также сбор образцов кала для выявления генов антибиотикорезистентности.

Сбор данных о перенесенной участниками COVID-19 осуществлялся в течение двух периодов: I период — с 17 марта 2020 г. (дата выявления первого случая COVID-19 в Архангельске) до 30 июня 2021 г. (далее в тексте упоминается, как первые 12–15 месяцев пандемии) соответствует периоду циркуляции Уханьского штамма SARS-CoV-2; II период — с 1 июля 2021 г. по 10 ноября 2022 г., совпадает по времени с циркуляцией штаммов Дельта и Омикрон [1]. Информация о перенесенном COVID-19, включающая данные о тяжести заболевания, наличии пневмонии, факте госпитализации, собиралась по данным Федерального регистра переболевших COVID-19, на основании предоставленного участниками информированного согласия на доступ к медицинским данным. Сведения о вакцинации против SARS-CoV-2

получены из Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

**Сбор биообразцов.** Забор крови для оценки серологического статуса участников проводился двукратно: в период с 24 февраля по 30 июня 2021 г. (через 12–15 месяцев от начала пандемии), и в период с 3 октября по 10 ноября 2022 г. (окончание периода наблюдения) в клиничко-диагностической лаборатории СГМУ. Забор крови проводили натошак. Вакутэйнеры с кровью центрифугировали для отделения сыворотки, затем аликвотировали в стрипованные пробирки. Образцы сыворотки, предназначенные для серологических исследований, и образцы цельной крови для иммуногенетических исследований замораживали и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Образцы кала для изучения антибиотикорезистентности собирались однократно с 3 октября по 10 ноября 2022 г. после получения участниками подробного инструктажа по технике сбора и в течение суток доставлялись в лабораторию СГМУ, где они помещались в криопробирки, замораживались и хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

**Серологическое исследование на антитела к SARS-CoV-2 и интерпретация их результатов.** Образцы сыворотки крови участников, собранные в 2021 г., были исследованы с использованием набора реагентов для полуколичественного определения IgG к спайк (S)-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия). Положительный результат серологического исследования у участников, не имеющих сведений о перенесенном заболевании в Федеральном регистре переболевших COVID-19, рассматривался как бессимптомная инфекция. Поскольку исследование антител только к S-белку не позволяло дифференцировать участников на переболевших и вакцинированных против COVID-19, участники, получившие хотя бы одну дозу вакцины по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19, были отнесены к категории не болевших COVID-19.

Образцы сыворотки, полученные в 2022 г., исследовались на наличие IgG к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain — RBD) и S2-субъединице S-белка и нуклеокапсидному (N)-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (Литех, Россия). Выявление серологических маркеров перенесенной COVID-19 (антитела к S2-, N-белку) у лиц, не болевших COVID-19 по данным Федерального регистра, расценивалось как бессимптомное инфицирование.

**Исследование полиморфизма генов интерфероновых рецепторов.** Для изучения полиморфизма генов интерфероновых рецепторов образцы цельной крови участников были транспорти-

рованы на сухом льду в лабораторию ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва) с соблюдением температурного режима на уровне не выше  $-50^{\circ}\text{C}$ .

Исследование известных полиморфных вариантов генов рецепторов IFN $\alpha$  (rs2257167 и rs2229207) и IFN $\gamma$  (rs1327474) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «DTprime 5» (ДНК-Технология, Россия). По результатам исследования полиморфного варианта гена *IFNAR1* (rs2257167) участники были разделены на группы по наличию аллелей G и C и по генотипам: GG, GC, CC. По полиморфному варианту гена *IFNAR2* (rs2229207) были сформированы группы по наличию аллелей T и C и по генотипам: TT, TC, CC. Поскольку гены *IFNAR1* и *IFNAR2* локализованы в одной хромосоме не исключается возможность сцепленного наследования возникающих в них мутаций. С учетом этого участники исследования были разделены по гаплотипам: GGTT, GCTT, CCTT, GGTC, GCTC, CCTC, GGCC, GCCC, CCCC. По результатам исследования полиморфного гена *IFNGR1* (rs1327474) сформированы группы по наличию аллелей T и C и по генотипам: TT, CT, CC.

**Исследование антибиотикорезистентности.** Для изучения генов антибиотикорезистентности замороженные образцы кала транспортировали в ФБУН НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора (Москва) в криоконтейнерах на сухом льду, с поддержанием температурного режима на уровне не выше  $-50^{\circ}\text{C}$ .

Выделение ДНК проводили с использованием набора «НК-магнит» (Литех, Россия) на автоматической выделительной станции «KingFisher Flex» (Thermo Fisher Scientific, США). Для определения концентрации ДНК использовался спектрофотометр «UV-Vis NanoDrop» (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы исследовались на наличие генов резистентности к макролидам: Erythromycin ribosomal methylation gene (*ermB*), Macrolide efflux gene (*mefA*); бета-лактамам антибиотикам, включая гены, кодирующие Cefotaxime-beta-lactamase (*bla*<sub>CTX-M</sub>), Dhahran beta-lactamase (*bla*<sub>DHA</sub>), Oxacillinase 10 (*bla*<sub>OXA-10</sub>), Oxacillinase 23 (*bla*<sub>OXA-23</sub>), New Delhi metallo-beta-lactamase (*bla*<sub>NDM</sub>); гликопептидам (*vanA* и *vanB*). Исследование генов антибиотикорезистентности в образцах кала проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с применением набора реагентов «Резистом комплекс ESKAPE-V» (Литех, Россия) на амплификаторе «CFX96 Touch» (Bio-Rad Laboratories, США) [4].

**Статистический анализ данных.** Количественные данные, имеющие непараметрическое распределение, представлены в виде медианы. Качественные характеристики приведены в виде процентных долей. Сравнения каче-



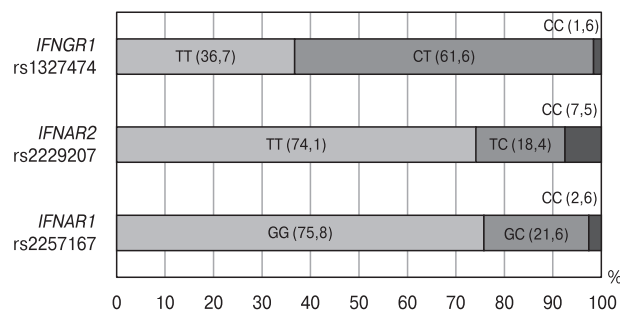
ственных характеристик участников, разделенных на группы по наличию/отсутствию аллелей генов интерфероновых рецепторов, генотипам, гаплотипам, тяжести перенесенной COVID-19 и наличию генов резистентности к антибиотикам, проведены с использованием теста Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

## Результаты

Возраст участников исследования варьировал от 42 до 76 лет, медиана возраста составила 60 лет, 63,0% — женщины. Частота встречаемости аллеля С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* (rs2257167) в исследуемой группе составила 0,135, аллель С варианта rs2229207 гена *IFNAR2* встречался с частотой 0,167, распространенность аллеля С вариант rs1327474 гена *IFNGR1* составила 0,325. В выборке преобладали гомозиготы по аллелю G варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, гомозиготы по аллелю Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2* и гетерозиготы СТ варианта rs1327474 гена *IFNGR1* (рис. 1).

По данным Федерального регистра переболевших COVID-19 манифестную (симптоматическую) форму COVID-19 в течение 12–15 месяцев пандемии (период циркуляции Уханьского штамма SARS-CoV-2) перенесли 17,4% (n = 53/305) участников исследования (рис. 2).

У трети участников (32,8%, 100/305), не получивших вакцинацию в течение первых 12–15 месяцев, не внесенных в регистр переболевших и не сообщивших при опросе о симптомах COVID-19, были обнаружены антитела

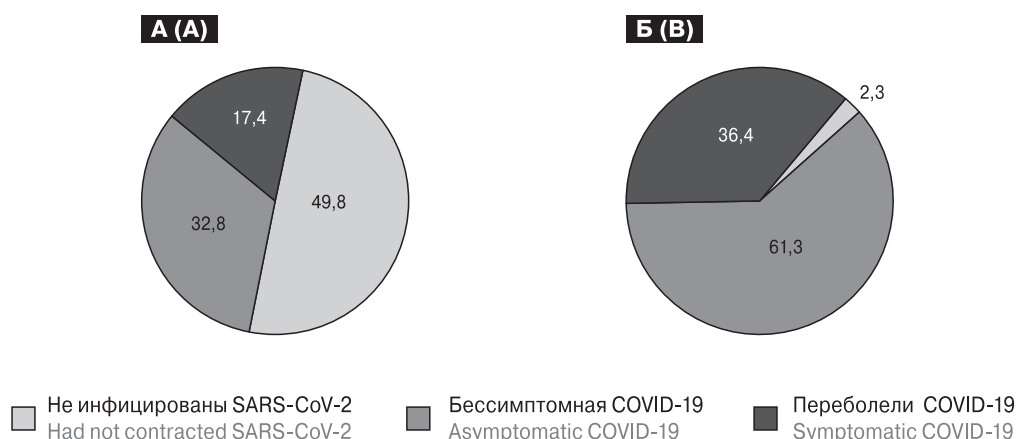


**Рисунок 1. Генотипы участников по полиморфным вариантам генов интерфероновых рецепторов**

Figure 1. Genotypes of participants based on polymorphic variants of interferon receptor genes

к S-белку SARS-CoV-2, что было расценено как бессимптомная форма COVID-19. Носители гомозигот по аллелю С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* (генотип CC) чаще болели COVID-19 с симптомами в течение первых 12–15 месяцев от начала пандемии (83,3%, 5/6) в сравнении с генотипами GG+GC (32,7%, 48/147) (табл. 1). У участников, имеющих аллель Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, COVID-19 также чаще протекала манифестно (37,3%, 93/249) в сравнении с не имеющими аллеля Т (22,8%, 13/57). Соответственно, одновременное присутствие аллеля С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* и аллеля Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2* у лиц с гаплотипом CCTT было ассоциировано с манифестным течением инфекции.

В течение второго периода наблюдения (период циркуляции штамма Дельта и Омикрон) еще 68 участников переболели манифестной формой COVID-19. Из них 42 (61,8%) человека ранее не встречались с SARS-CoV-2,



**Рисунок 2. Доли участников, переболевших COVID-19 с симптомами и без симптомов в течение 12–15 месяцев от начала пандемии (А) и в течение 2,5 лет от начала пандемии (Б)**

Figure 2. Percentage of COVID-19 participants with and without symptoms 12–15 months (A) and 2.5 years after the onset of the pandemic (B)

**Примечание.** На рис. 2А — вакцинированные против SARS-CoV-2 отнесены к категории не болевших COVID-19.  
Note. On Fig. 2A — vaccinated subjects against SARS-CoV-2 are classified as not contracted COVID-19.

16 (23,5%) человек ранее перенесли COVID-19 бессимптомно и 10 (14,7%) человек переболели COVID-19 с симптомами повторно. Манифестное течение COVID-19 в течение данного периода наблюдения чаще отмечалось у лиц с гаплотипом GCTT, имевших аллель С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* и аллель Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*. Эти же генетические детерминанты были ассоциированы с манифестным течением инфекции при инфицировании в течение первых 12–15 месяцев пандемии. Серологические маркеры перенесенной инфекции (IgG к S2-, N-белкам SARS-CoV-2) в течение второго периода появились у 103 участников, ранее серонегативных к SARS-CoV-2. Поскольку симптомов COVID-19 у этих участников не отмечалось, появление антител к белкам вируса было расценено как бессимптомное инфицирование.

Таким образом, к октябрю-ноябрю 2022 г. доля участников, манифестно переболевших COVID-19, увеличилась до 36,4% (n = 111) (рис. 2). Доля участников, не болевших COVID-19, но имевших серологические маркеры перенесенной инфекции составила 61,3% (n = 187). Семь из 305 участников (2,3%) не болели COVID-19 и оставались серонегативными к SARS-CoV-2 в течение всего периода наблюдения.

По данным регистра большинство участников, манифестно переболевших COVID-19 за весь период наблюдения, перенесли заболевание в легкой форме, у 6,3% (7/111) наблюдалась среднетяжелая форма заболевания. Тяжелых форм COVID-19 среди участников исследования не было. Большинство участников лечились амбулаторно, госпитализировано — 18,0% (20/111). Пневмония диагностирована у 27,9% (31/111) переболевших COVID-19. У лиц, имеющих гетерозиготные генотипы одновременно по варианту rs2257167 гена *IFNAR1* и варианту rs2229207 *IFNAR2* (гаплотип GCTC), COVID-19 чаще протекала с пневмонией, им чаще требовалась госпитализация (табл. 2).

К концу периода наблюдения (ноябрь 2022 г.) гены резистентности к антибиотикам были обнаружены в составе резистома микробиоты кишечника у 98,4% (300/305) участников. У 4,9% (15/305) обследованных выявлены гены резистентности к трем разным классам антибиотиков. Резистентность к трем классам антибактериальных препаратов с большей частотой наблюдалась у лиц с гаплотипом CCTT в сравнении с другими гаплотипами (табл. 3).

Гены резистентности к макролидам выявлены практически у всех участников (98,4%). Резистентность к макролидам (ген *ermB*) реже наблюдалась у участников, имеющих аллель Т и генотип TT варианта rs2229207 гена *IFNAR2*

**Таблица 1. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и восприимчивостью к SARS-CoV-2/ манифестностью COVID-19 в течение первых 12–15 месяцев пандемии, n = 305**

Table 1. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and susceptibility to SARS-CoV-2/manifestation of COVID-19 during the first 12–15 months of the pandemic; n = 305

Полиморфный вариант Polymorphic variant	12–15 месяцев от начала пандемии COVID-19 12–15 months from the onset of COVID-19 pandemic				Весь период наблюдения Entire observation period						
	Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2		Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Participants who had not contracted COVID-19 <sup>3</sup>		Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2		Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Subjects not contracted COVID-19 <sup>3</sup>				
	Симптоматическая форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная форма COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная форма COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная форма COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная форма COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>			
	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>5</sup>	p**			
<b>G</b>	85 (32,5)	176 (67,5)	0,066	267 (50,6)	0,359	185 (35,0)	331 (65,0)	0,073	12 (2,3)	0,925	528 (100)
<b>C</b>	21 (46,7)	24 (53,3)		37 (45,1)		37 (46,2)	43 (53,8)		2 (2,4)		82 (100)
<b>GG</b>	37 (32,5)	77 (67,5)	0,332	117 (50,6)	0,616	79 (35,0)	147 (65,0)	0,147	5 (2,2)	0,538	231 (100)
<b>GC+CC</b>	16 (41,0)	23 (59,0)		35 (47,3)		32 (44,4)	40 (55,6)		2 (2,7)		74 (100)
<b>CC</b>	5 (83,3)	1 (16,7)	0,019	2 (25,0)	0,143	5 (62,5)	3 (37,5)	0,131	0 (0,0)	0,829	8 (100)
<b>GG+GC</b>	48 (32,7)	99 (67,5)		150 (50,5)		106 (36,6)	184 (63,4)		7 (2,4)		297 (100)
<b><i>IFNAR1</i> — rs2257167</b>											

Полиморфный вариант Polymorphic variant	12–15 месяцев от начала пандемии COVID-19 12–15 months from the onset of COVID-19 pandemic				Весь период наблюдения Entire observation period						
	Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2		Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Participants who had not contracted COVID-19 <sup>3</sup>		Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2		Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Subjects not contracted COVID-19 <sup>3</sup>				
	Симптоматическая Форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая Форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая Форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>	Симптоматическая Форма COVID-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVID-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVID-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVID-19 <sup>2</sup>			
	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>5</sup>	p**			
<b>T</b>	93 (37,3)	156 (62,7)	0,037	259 (51,0)	0,206	192 (38,7)	304 (61,3)	0,100	12 (2,4)	0,805	508 (100)
<b>C</b>	13 (22,8)	44 (77,2)		45 (44,1)		30 (30,0)	70 (70,0)		2 (2,0)		102 (100)
<b>TT</b>	44 (39,6)	67 (60,4)	0,064	116 (51,3)	0,387	87 (39,4)	134 (60,6)	0,200	5 (2,2)	0,579	226 (100)
<b>TC+CC</b>	10 (23,3)	33 (76,7)		36 (45,6)		24 (31,2)	53 (68,8)		2 (2,5)		79 (100)
<b>CC</b>	3 (21,4)	11 (78,6)	0,217	9 (39,1)	0,286	6 (26,1)	17 (73,9)	0,249	0 (0,0)	0,990	23 (100)
<b>TT+TC</b>	50 (36,0)	89 (64,0)		143 (50,7)		105 (38,2)	170 (61,8)		7 (2,5)		282 (100)
<b>IFNAR2 — rs2229207</b>											
<b>GGTT</b>	30 (36,6)	52 (63,4)	0,587	91 (52,6)	0,269	62 (36,7)	107 (63,3)	0,818	4 (2,3)	0,646	173 (100)
<b>GGTC</b>	5 (23,8)	16 (76,2)	0,192	19 (45,7)	0,751	13 (33,3)	26 (66,7)	0,588	1 (2,5)	0,630	40 (100)
<b>GGCC</b>	2 (18,2)	9 (81,8)	0,197	7 (38,9)	0,338	4 (22,2)	14 (77,8)	0,133	0 (0,0)	0,650	18 (100)
<b>GCTT</b>	9 (39,1)	14 (60,9)	0,623	23 (50,0)	0,981	21 (46,7)	24 (53,3)	0,156	1 (2,2)	0,715	46 (100)
<b>GCTC</b>	2 (25,0)	6 (75,0)	0,433	8 (50,0)	0,907	5 (33,3)	10 (66,7)	0,748	1 (6,3)	0,317	16 (100)
<b>GCCC</b>	0 (0,0)	2 (100)	0,426	2 (50,0)	0,686	1 (25,0)	7 (75,0)	0,523	0 (0,0)	0,911	4 (100)
<b>CCTT</b>	4 (80,0)	1 (20,0)	0,049	2 (28,6)	0,227	4 (57,1)	3 (42,9)	0,236	0 (0,0)	0,849	7 (100)
<b>CCTC</b>	–	–		–		–	–		–		–
<b>CCCC</b>	1 (100)	0 (0,0)	0,346	0 (0,0)	0,318	1 (100)	0 (0,0)	0,372	0 (0,0)	0,977	1 (100)
<b>IFNGR1 — rs1327474</b>											
<b>C</b>	33 (34,0)	64 (66,0)	0,877	101 (51,0)	0,688	71 (36,6)	123 (63,4)	0,820	4 (2,0)	0,753	198 (100)
<b>T</b>	73 (34,9)	136 (65,1)		203 (49,3)		151 (37,6)	251 (62,4)		10 (2,4)		412 (100)
<b>CC</b>	1 (100)	0 (0,0)	0,346	4 (80,0)	0,183	2 (40,0)	3 (60,0)	0,615	0 (0,0)	0,990	5 (100)
<b>CT+TT</b>	52 (34,2)	100 (65,8)		148 (49,3)		109 (37,2)	184 (62,8)		7 (2,3)		300 (100)
<b>TT</b>	21 (36,8)	36 (63,2)	0,659	55 (49,1)	0,846	42 (38,5)	67 (61,5)	0,659	3 (2,7)	0,508	112 (100)
<b>CC+CT</b>	32 (33,3)	64 (66,7)		97 (50,3)		69 (36,5)	120 (63,5)		4 (2,1)		193 (100)
<b>Всего/Total</b>	53 (34,6)	100 (65,4)		152 (49,8)		111 (37,2)	187 (62,8)		7 (2,3)		305 (100)

**Примечания.** <sup>1</sup> По данным федерального регистра переболевших COVID-19; <sup>2</sup> нет записи о заболевании в регистре переболевших COVID-19, положительный результат серологического обследования на иммуноглобулины G к S-белку SARS-CoV-2; <sup>3</sup> вакцинированные против SARS-CoV-2 отнесены к категории не болевших COVID-19; <sup>4</sup> представлены процентные доли участников, болевших с симптомами и без симптомов, от общего числа участников, переболевших COVID-19; <sup>5</sup> представлены процентные доли лиц, не болевших COVID-19, от общего числа участников исследования; \* Хи-квадрат Пирсона/точный критерий Фишера для сравнения групп, переболевших COVID-19 с симптомами и без симптомов, \*\* Хи-квадрат Пирсона/точный критерий Фишера для сравнения групп, переболевших (с симптомами или без симптомов) и не болевших COVID-19.

Notes. <sup>1</sup> According to the Federal Register of COVID-19 patients; <sup>2</sup> no record of the disease in the register of COVID-19 patients; a positive result of serological test for immunoglobulins G against SARS-CoV-2 S protein; <sup>3</sup> vaccinated against SARS-CoV-2 are classified as those who had not contracted COVID-19; <sup>4</sup> the proportion of participants who had symptomatic and asymptomatic COVID-19 are presented as a percentages of the total participants with COVID-19; <sup>5</sup> the proportion of participants without COVID-19 are shown as a percentage of the total number of study participants; \* Pearson Chi-square/Fisher's exact test used to compare groups of symptomatic and asymptomatic COVID-19; \*\* Pearson Chi-square/Fisher's exact test used to compare COVID-19 (symptomatic or asymptomatic) and non-COVID-19 groups.

(табл. 3). В сравнении с другими гаплотипами ген *ermB* чаще обнаруживался у лиц с гаплотипом GGTC и реже — у участников с гаплотипом GCTT.

Четверть участников (26,9%, 82/305) имели в составе резистоста микробиоты кишечника гены бета-лактамаз. Гены *bla*<sub>CTX-M</sub>, кодирующие бета-лактамазы широкого спектра действия, способные гидролизовать пенициллины, большинство цефалоспоринов и монобактамы, с большей частотой выявлялись у лиц с гаплотипом GGTC, чаще болевших COVID-19 с пневмонией и получавших стационарное лечение (табл. 2, 3). Ген *bla*<sub>DHA</sub>, кодирующий Amp-C

бета-лактамазу с повышенной активностью к цефалоспорином по сравнению с пенициллинами и мало чувствительную к ингибиторам бета-лактамаз, и ген *bla*<sub>OXA-23</sub>, ассоциированный с устойчивостью к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином узкого спектра действия, реже выявлялись среди участников, имеющих аллель T варианта rs2229207 гена *IFNAR2*.

Гены резистентности к гликопептидам были выявлены у 13,8% (42/305) и чаще встречались в резистоме участников с генотипом CC варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, чаще других манифестно болевших COVID-19 в течение первого года пандемии (табл. 3).

**Таблица 2. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и тяжестью COVID-19 у лиц с манифестным течением заболевания, n = 111**

Table 2. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and COVID-19 severity in individuals with symptomatic infection, n = 111

Полиморфный вариант Polymorphic variant	Пневмония при COVID-19* COVID-19 with pneumonia* N (%)	p**	Госпитализация с COVID-19* Hospitalization with COVID-19* N (%)	p*	Всего Total
<b>IFNAR1 — rs2257167</b>					
G	49 (26,5)	0,284	30 (16,2)	0,118	185 (100)
C	13 (35,1)		10 (27,0)		37 (100)
GG	21 (26,6)	0,620	11 (13,9)	0,078	79 (100)
GC+CC	10 (31,3)		9 (28,1)		32 (100)
CC	3 (60,0)	0,132	1 (20,0)	0,637	5 (100)
GG+GC	28 (26,4)		19 (17,9)		106 (100)
<b>IFNAR2 — rs2229207</b>					
T	50 (26,0)	0,113	32 (16,7)	0,185	192 (100)
C	12 (40,0)		8 (26,7)		30 (100)
TT	21 (24,1)	0,090	13 (14,9)	0,108	87 (100)
TC+CC	10 (41,7)		7 (29,2)		24 (100)
CC	2 (33,3)	0,538	1 (16,7)	0,705	6 (100)
TT+TC	29 (27,6)		19 (18,1)		105 (100)
<b>IFNAR rs2257167 &amp; rs2229207</b>					
GGTT	16 (25,8)	0,363	8 (12,9)	0,115	62 (100)
GGTC	4 (30,8)	0,519	2 (15,4)	0,573	13 (100)
GGCC	1 (25,0)	0,689	1 (25,0)	0,554	4 (100)
GCTT	3 (14,3)	0,097	4 (19,0)	0,554	21 (100)
GCTC	4 (80,0)	0,021	4 (80,0)	0,004	5 (100)
GCCC	0 (0,0)	0,721	0 (0,0)	0,820	1 (100)
CCTT	2 (50,0)	0,311	1 (25,0)	0,554	4 (100)
CCTC	—	—	—	—	—
CCCC	1 (100)	0,279	0 (0,0)	0,820	1 (100)
<b>IFNGR1 — rs1327474</b>					
C	15 (21,1)	0,121	12 (16,9)	0,767	71 (100)
T	47 (31,1)		28 (18,5)		151 (100)
CC	0 (0,0)	0,518	1 (50,0)	0,329	2 (100)
CT+TT	31 (28,4)		19 (17,4)		109 (100)
TT	16 (38,1)	0,062	9 (21,4)	0,314	42 (100)
CC+CT	15 (21,7)		11 (15,9)		69 (100)
Всего/Total	31 (27,9)		20 (18,0)		111 (100)

**Примечание.** \*По данным Федерального регистра переболевших COVID-19; \*\*Хи-квадрат Пирсона/точный критерий Фишера.  
Note. \*According to the data from the Federal Register of COVID-19 patients; \*\*Pearson Chi-square/Fisher's exact test.



**Таблица 3. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и наличием генов резистентности к антибиотикам в составе резистоста микробиоты кишечника, n = 305**

Table 3. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and presence of antibiotic resistance genes in gut microbiota resistome, n = 305

Полиморфный вариант Polymorphic variant	Гены устойчивости к антибиотикам Antibiotic resistance genes											Всего Total
	Макролиды, N (%) Macrolides, N (%)		β-лактамы, N (%) β-lactams, N (%)			Гликопептиды, N (%) Glycopeptide, N (%)			Три класса антибиотиков, N (%) Three classes of antibiotics, N (%)			
	<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-10</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-10</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>			
<b>IFNAR1 – rs2257167</b>												
<b>G</b>	520 (98,5)	470 (89,0)	85 (16,0)	40 (7,6)	24 (4,5)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	67 (12,7)	23 (4,4)	528 (100)
<b>C</b>	80 (97,6)	68 (82,9)	15 (18,3)	8 (9,8)	6 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (18,3)	7 (8,5)	82 (100)
<b>GG</b>	228 (98,7)	208 (90,0)	36 (15,6)	17 (7,4)	10 (4,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	29 (12,6)	10 (4,3)	231 (100)
<b>GC/CC</b>	72 (97,3)	61 (82,4)	14 (18,9)	7 (9,5)	5 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (16,2)	5 (6,8)	74 (100)
<b>CC</b>	8 (100)	7 (87,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)*	2 (25,0)	8 (100)
<b>GG+GC</b>	292 (98,3)	262 (88,2)	49 (16,5)	23 (7,7)	14 (4,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	38 (12,8)*	13 (4,4)	297 (100)
<b>IFNAR2 – rs2229207</b>												
<b>T</b>	498 (98,0)	439 (86,4)*	80 (15,7)	38 (7,5)	23 (4,5)*	0 (0,0)*	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	73 (14,4)	27 (5,3)	508 (100)
<b>C</b>	102 (100)	99 (97,1)*	20 (19,6)	10 (9,8)	10 (9,8)*	2 (2,0)*	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	9 (8,8)	3 (2,9)	102 (100)
<b>TT</b>	221 (97,8)	192 (85,0)*	33 (14,6)	17 (7,5)	10 (4,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (14,6)	12 (5,3)	226 (100)
<b>TC+CC</b>	79 (100)	77 (97,5)*	17 (21,5)	7 (8,4)	5 (6,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	8 (10,1)	3 (3,8)	79 (100)
<b>CC</b>	23 (100)	22 (95,7)	3 (13,0)	3 (13,0)	2 (8,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	23 (100)
<b>TT+TC</b>	277 (98,2)	247 (87,6)	47 (16,7)	21 (7,4)	13 (4,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	40 (14,2)	15 (5,3)	282 (100)
<b>IFNAR rs2257167 &amp; rs2229207</b>												
<b>GGTT</b>	170 (98,3)	152 (87,9)	28 (16,2)	12 (6,9)	5 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (13,9)	1 (2,2)	173 (100)
<b>GGTC</b>	40 (100)	39 (97,5)*	6 (15,0)	2 (5,0)	3 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	1 (2,5)	4 (10,0)	1 (2,5)	40 (100)
<b>GGCC</b>	18 (100)	17 (94,4)	2 (11,1)	3 (16,7)	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	18 (100)
<b>GCTT</b>	44 (96,7)	34 (73,9)*	5 (10,9)	4 (8,7)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,0)	2 (1,5)	46 (100)
<b>GCTC</b>	16 (100)	16 (100)	8 (50,0)*	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	2 (12,5)	16 (100)
<b>GCCC</b>	4 (100)	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100)
<b>CCTT</b>	7 (100)	6 (85,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	2 (28,6)*	7 (100)
<b>CCTC</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>CCCC</b>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
<b>IFNGR1 – rs1327474</b>												
<b>C</b>	197 (99,5)	174 (87,8)	27 (13,6)	15 (7,6)	7 (3,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	24 (12,1)	5 (2,5)	198 (100)
<b>T</b>	403 (97,8)	364 (88,3)	73 (17,7)	33 (8,0)	23 (5,6)	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	58 (14,1)	25 (6,1)	412 (100)
<b>CC</b>	5 (100)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	5 (100)
<b>CT+TT</b>	295 (98,3)	265 (88,3)	50 (16,7)	24 (8,0)	15 (5,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	40 (13,3)	15 (5,0)	300 (100)
<b>TT</b>	108 (96,4)	99 (88,4)	23 (20,5)	9 (8,0)	8 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (16,1)	10 (8,9)*	112 (100)
<b>CC+CT</b>	192 (99,5)	170 (88,1)	27 (14,0)	15 (7,8)	7 (3,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	23 (11,9)	5 (2,6)*	193 (100)
<b>Всего/Total</b>	300	269	50	24	15	1	1	1	1	41	15	305 (100)

Примечание. \*Хи-квадрат Пирсона/точный критерий Фишера, p < 0,05.

Note. \*Pearson chi-square/Fisher exact test, p < 0.05.

## Обсуждение

В течение первых 12–15 месяцев пандемии 17,4% участников исследования перенесли COVID-19 с симптомами, 32,8% болели бессимптомно. К осени 2022 г. доля участников, перенесших COVID-19 с симптомами или бессимптомно, увеличилась вдвое.

Частота встречаемости аллеля С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* в исследуемой группе (0,135) была сопоставима с распространенностью данного аллеля среди жителей Европы (0,137) [7]. Частота аллеля С варианта rs2229207 гена *IFNAR2* составила 0,167, в то время как частота данного аллеля в западно-европейских странах, по данным базы ALFRED, колеблется от 0,040 до 0,220. Обращает внимание, что в российских популяциях доля аллеля С больше (0,220), чем в других европейских популяциях, где максимальная распространенность — 0,150. Для объяснения причин того, почему именно в российских популяциях сохранился этот аллель, а в европейских популяциях элиминировал, требуется проведение отдельного исследования с анализом разных популяций. Следует заметить, что в азиатских популяциях данный аллель встречается значительно чаще — от 0,040 до 0,340. Распространенность аллеля С варианта rs1327474 гена *IFNGR1* среди участников исследования (0,325) была несколько ниже, чем в европейских популяциях, где частота встречаемости данного аллеля варьировала от 0,411 до 0,710. По данным базы ALFRED в российских популяциях распространенность данного аллеля также была несколько выше (0,480–0,658), чем в нашей выборке.

Обладатели самого редкого в выборке генотипа СС варианта rs2257167 гена *IFNAR1* чаще болели COVID-19 манифестно в начале пандемии. У данной категории участников (генотип СС, rs2257167, *IFNAR1*), у лиц с генотипом ТТ варианта rs2229207 гена *IFNAR2* и гаплотипами ССТТ и GСТТ чаще наблюдались манифестные формы заболевания. Генотип GСТС был ассоциирован с наличием пневмонии при COVID-19 и госпитализацией в стационар.

Ранее проведенные исследования показали, что полиморфизмы в структуре гена *IFNAR2* могут приводить к изменению конформации белка-рецептора, снижая чувствительность клеток к интерферонам I типа и тем самым увеличивая восприимчивость и тяжесть COVID-19, что подтверждается нашими данными [21]. Тяжесть COVID-19 тесно связана с подавлением и дисрегуляцией интерфероновой ответа [15]. Интерфероны I типа играют критическую роль в патогенезе COVID-19 [8]. Сигнальный путь, запускаемый интерферонами I типа, играет решающую роль не только в противовирусной за-

щите на ранних стадиях заболевания, но и в регуляции активации моноцитов и ограничении чрезмерной миграции нейтрофилов в очаг воспаления на фоне COVID-19 [28]. В целом полагают, что генетические и негенетические показатели дефицита в системе интерферона могут быть маркерами 15% жизнеугрожающих случаев COVID-19 [23].

Редкие полиморфные варианты генов системы интерферона человека, участвующих в распознавании вирусных инфекций, стимуляции выработки интерферона и передачи противовирусных сигналов, в том числе *IFNAR2*, были связаны с развитием тяжелого течения COVID-19 [23]. Однако опубликованных результатов исследований взаимосвязи COVID-19 с полиморфными вариантами *IFNAR1* (rs2257167) и *IFNGR1* (rs1327474) не найдено.

Среди участников исследования выявлена высокая распространенность генов резистентности к макролидам, что может быть обусловлено широким применением данного класса антибиотиков в период пандемии COVID-19. В течение первого года пандемии азитромицин назначался в качестве препарата для этиотропного лечения COVID-19, и только с февраля 2021 г. его применение было ограничено тяжелыми формами заболевания [2, 3]. Резистентность к макролидам по гену *ermB* реже наблюдалась у участников, болевших COVID-19 манифестно (аллель Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*). Важно отметить, что частота обнаружения гена *ermB* была ниже у лиц с генотипом ТТ варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, которые несколько чаще болели COVID-19 манифестно в течение 12–15 месяцев пандемии (39,1%, 44/111) в сравнении с генотипами ТС+СС (23,3%, 10/43) (табл. 1), но частота пневмонии при COVID-19 среди них была более низкой (24,1%, 21/87) в сравнении с другими генотипами данного варианта гена *IFNAR2* (41,7%, 10/24) (табл. 2). Однако уровень статистической значимости в частоте манифестных форм и пневмонии для данного генотипа (генотип ТТ варианта rs2229207 гена *IFNAR2*) превышает уровень 0,05. Ген *ermB* также реже выявлялся у лиц гаплотипом GСТТ, переболевших манифестно в период после 2021 г., когда азитромицин перестал использоваться в качестве этиотропной терапии на амбулаторном этапе.

Резистентность к нескольким классам антибиотиков чаще выявлялась среди лиц с гаплотипом ССТТ, ассоциированным с большей частотой манифестных форм, и участников, имеющих генотип ТТ варианта rs1327474 гена *IFNGR1*. Более частое выявление пневмонии при COVID-19 среди участников с генотипом ТТ данного полиморфного варианта (38,1%, 16/42) в сравнении с генотипами СС+СТ (21,7%, 15/69) вероятно было сопряжено с более высокой частотой назна-

чения антибактериальных препаратов данной группе пациентов, однако различия в частоте пневмонии не достигают уровня статистической значимости. Результаты исследований, проведенных другими авторами, показывают большее количество и разнообразие генов антибиотикорезистентности у реконвалесцентов COVID-19, получавших антибактериальную терапию [13]. Гены резистентности к бета-лактамам антибиотикам чаще выявлялись у лиц, переболевших COVID-19 с пневмонией и чаще получавших стационарное лечение (гаплотип GCTC), что также согласуется с результатами, опубликованными другими исследователями [13].

В статье представлены результаты первого в России исследования взаимосвязей однонуклеотидных вариантов генов интерфероновых рецепторов с восприимчивостью к COVID-19 и носительством генов антибиотикорезистентности. Следует отметить, что в рамках протокола данного исследования изучались лишь несколько полиморфных вариантов генов интерферонового звена иммунитета, а также гены резистентности к антибиотикам, наиболее часто применяемым в клинической практике. Помимо этого, представленные результаты следует интерпретировать с учетом ограничений данного исследования. Поскольку для участия в исследовании были отобраны взрослые в возрасте от 42 до 76 лет, полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию жителей Архангельска. Сведения о перенесенной COVID-19 собирались из Федерального регистра лиц, переболевших COVID-19, и зависят от полноты и качества внесенных в него данных.

Сбор образцов для первого серологического обследования (через 12–15 месяцев от начала пандемии) проводился в течение четырех месяцев, с 24 февраля по 30 июня 2021 г., в рамках третьего эпидемиологического популяционного исследования по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ3). В этот период количество случаев COVID-19 в Архангельске было относительно низким и варьировало от 51 до 149 случаев на 1 082 622 населения, но тем не менее отбор образцов в течение продолжительного периода времени мог привести к недооценке распространенности инфекции.

Генетические детерминанты восприимчивости к инфекции проявили себя в первые 12–15 месяцев пандемии, когда распространен-

ность вакцинации против SARS-CoV-2 среди участников исследования была относительно низкой (9,8%, 30/305). При оценке взаимосвязей между изучаемыми полиморфными вариантами и манифестностью COVID-19 в течение 12–15 месяцев пандемии вакцинированные участники ( $n = 30$ ) были отнесены к группе не болевших COVID-19. Ввиду высокой распространенности среди участников исследования серологических маркеров перенесенной инфекции (97,7%, 298/305, имели IgG к S2- и N-белкам SARS-CoV-2) при оценке изучаемых взаимосвязей за весь период наблюдения вакцинальный статус не учитывался, а разделение участников на группы проводилось на основании данных регистра переболевших COVID-19 с учетом результатов серологического исследования. Следует отметить, что точность определения серологического статуса к COVID-19 зависела от характеристик (чувствительность/специфичность) используемых тест-систем, что могло отразиться на полученных результатах. Кроме того, использование моновариантного анализа для изучения взаимосвязей полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов с восприимчивостью, тяжестью COVID-19 и носительству генов антибиотикорезистентности, не позволяло исключить влияния потенциальных конфаундеров (вмешивающихся факторов).

В исследуемой группе не было участников, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, следовательно, требуются дальнейшие исследования для изучения взаимосвязей однонуклеотидных вариантов генов интерфероновых рецепторов с тяжелыми формами инфекции.

## Заключение

Выявлены генетические детерминанты восприимчивости и манифестного течения (генотип CC варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, аллель T варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, гаплотип CCTT) и тяжести COVID-19 (гаплотип GCTC).

Взаимосвязь полиморфизма генов, ответственных за иммунный ответ, и тяжести течения COVID-19 может использоваться для выявления людей с генетической предрасположенностью к тяжелому течению инфекции и определения приоритетных групп для проведения вакцинации, в том числе для профилактики антибиотикорезистентности при осложненном течении вирусных инфекций.

## Список литературы/References

1. Гушин В.А., Почтовый А.А., Кустова Д.Д., Огаркова Д.А., Клейменов Д.А., Семененко Т.А., Логунов Д.Ю., Злобин В.И., Гинцбург А.Л. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 в Москве и поиск возможных факторов, определяющих тенденции наблюдаемых изменений // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 4. С. 267–284. [Gushchin V.A., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., Ogarkova D.A., Kleymenov D.A., Semenenko T.A., Logunov D.Y., Zlobin V.I., Gintsburg A.L. Characterisation of the COVID-19 epidemic process in Moscow and search for possible

- determinants of the trends of the observed changes. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2023, vol. 100, no. 4, pp. 267–284. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-375
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Минздрав РФ, 2020. 236 с. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020). Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 236 p. (In Russ.)] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf)
  3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Минздрав РФ, 2021. 261 с. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 261 p. (In Russ.)] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf)
  4. Кригер Е.А., Павленко А.В., Есин Ю.П., Архипова А.Л., Ковальчук С.Н., Шагров Л.Л., Белова Н.И., Цыварева Н.П., Кудрявцев А.В., Ильина Е.Н. Распространенность генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска с учетом тяжести перенесенной COVID-19 // Журнал инфектологии. 2023. Т. 15, № 3. С. 92–109. [Krieger E.A., Pavlenko A.V., Esin Yu.P., Arkhipova A.L., Kovalchuk S.N., Shagrov L.L., Belova N.I., Tsyvareva N.P., Kudryavtsev A.V., Iliina E.N. Prevalence of antibiotic resistance genes in resistome of adult residents of Arkhangelsk with regard to the severity of COVID-19. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 92–109. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109
  5. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейпер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 4. С. 10–22. [Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 10–22. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
  6. Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9, № 3. С. 174–184. [Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Yu.V. Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 174–184. (In Russ.)] doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184]
  7. The Allele Frequency Net Database. URL: <http://allelefrequenciest.net> (14.10.2023)
  8. Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J., Wohlford-Lenane C., Abrahante J.E., Mack M., Sompallae R., McCray P.B. Jr., Meyerholz D.K., Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.*, 2019, vol. 129, no. 9, pp. 3625–3639. doi: 10.1172/JCI126363
  9. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome. *Gut Microbes.*, 2022, vol. 14, no. 1: 2055944. doi: 10.1080/19490976.2022.2055944
  10. Fricke-Galindo I., Martínez-Morales A., Chávez-Galán L., Ocaña-Guzmán R., Buendía-Roldán I., Pérez-Rubio G., Hernández-Zenteno R.J., Verónica-Aguilar A., Alarcón-Dionet A., Aguilar-Duran H., Gutiérrez-Pérez I.A., Zaragoza-García O., Alanis-Ponce J., Camarena A., Bautista-Becerril B., Nava-Quiroz K.J., Mejía M., Guzmán-Guzmán I.P., Falfán-Valencia R. IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 949413. doi: 10.3389/fimmu.2022.949413
  11. Fuchs S.Y. Hope and fear for interferon: the receptor-centric outlook on the future of interferon therapy. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2013, vol. 33, no. 4, pp. 211–225. doi: 10.1089/jir.2012.0117
  12. He S., Wang B., Zhu X., Chen Z., Chen J., Hua D., Droma D., Li W., Yuan D., Jin T. Association of IFNGR1 and IFNG genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 58, pp. 98417–98425. doi: 10.18632/oncotarget.21413
  13. Kang Y., Chen S., Chen Y., Tian L., Wu Q., Zheng M., Li Z. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2022, vol. 240: 113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882
  14. Karkhane M., Mohebbi S.R., Sharifian A., Ghaemi A., Asadzadeh Aghdai H., Zali M.R. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A>G) and chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 46–51.
  15. Kim N.E., Song Y.J. Coordinated regulation of interferon and inflammasome signaling pathways by SARS-CoV-2 proteins. *J. Microbiol.*, 2022, vol. 60, no. 3, pp. 300–307. doi: 10.1007/s12275-022-1502-8
  16. Marchetti M., Monier M.N., Fradagrada A., Mitchell K., Baychelier F., Eid P., Johannes L., Lamaze C. Stat-mediated signaling induced by type I and type II interferons (IFNs) is differentially controlled through lipid microdomain association and clathrin-dependent endocytosis of IFN receptors. *Mol. Biol. Cell*, 2006, vol. 17, no. 7, pp. 2896–2909. doi: 10.1091/mbc.e06-01-0076
  17. National Human Genome Research Institute. Polymorphism. URL: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism> (14.10.2023)
  18. Platanias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 5, no. 5, pp. 375–386. doi: 10.1038/nri1604
  19. Primorac D., Vrdoljak K., Brlek P., Pavelić E., Molnar V., Matišić V., Erceg Ivkošić I., Parčina M. Adaptive immune responses and immunity to SARS-CoV-2. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 848582. doi: 10.3389/fimmu.2022.848582
  20. Samuel C.E. Interferon at the crossroads of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *J. Biol. Chem.*, 2023, vol. 299, no. 8: 104960. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104960
  21. Schmiedel B.J., Rocha J., Gonzalez-Colin C., Bhattacharyya S., Madrigal A., Ottensmeier C.H., Ay F., Chandra V., Vijayanand P. COVID-19 genetic risk variants are associated with expression of multiple genes in diverse immune cell types. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, no. 1: 6760. doi: 10.1038/s41467-021-26888-3
  22. Song le H., Xuan N.T., Toan N.L., Binh V.Q., Boldt A.B., Kremsner P.G., Kun J.F. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection. *Eur. Cytokine Netw.*, 2008, vol. 19, no. 4, pp. 204–210. doi: 10.1684/ecn.2008.0137
  23. Stertz S., Hale B.G. Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections. *Trends Microbiol.*, 2021, vol. 29, no. 11, pp. 973–982. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.001



24. COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, vol. 28, no. 6, pp. 715–718. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6
25. Velavan T.P., Pallerla S.R., Rüter J., Augustin Y., Kreamsner P.G., Krishna S., Meyer C.G. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*, 2021, vol. 72: 103629. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629
26. Welzel T.M., Morgan T.R., Bonkovsky H.L., Naishadham D., Pfeiffer R.M., Wright E.C., Hutchinson A.A., Crenshaw A.T., Bashirova A., Carrington M., Dotrang M., Sterling R.K., Lindsay K.L., Fontana R.J., Lee W.M., Di Bisceglie A.M., Ghany M.G., Gretch D.R., Chanock S.J., Chung R.T., O'Brien T.R.; HALT-C Trial Group. Variants in interferon-alpha pathway genes and response to pegylated interferon-Alpha2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus infection in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*, 2009, vol. 49, no. 6, pp. 1847–1858. doi: 10.1002/hep.22877
27. Xia C., Wolf J.J., Sun C., Xu M., Studstill C.J., Chen J., Ngo H., Zhu H., Hahm B. PARP1 enhances influenza A virus propagation by facilitating degradation of host type I interferon receptor. *J. Virol.*, 2020, vol. 94, no. 7: e01572-19. doi: 10.1128/JVI.01572-19
28. Zhang Q., Meng Y., Wang K., Zhang X., Chen W., Sheng J., Qiu Y., Diao H., Li L. Inflammation and antiviral immune response associated with severe progression of COVID-19. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 631226. doi: 10.3389/fimmu.2021.631226
29. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y., Targher G., Byrne C.D., Zheng M.H. Extrapulmonary complications of COVID-19: a multisystem disease? *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 1, pp. 323–335. doi: 10.1002/jmv.26294

**Авторы:**

**Кригер Е.А.**, к.м.н., научный сотрудник международного центра научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия;

**Самодова О.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия;

**Свитич О.А.**, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;

**Самойликов Р.В.**, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;

**Меремьянина Е.А.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия; старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия;

**Иванова Л.В.**, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия;

**Бебякова Н.А.**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия;

**Ильина Е.Н.**, д.б.н., член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, зав. лабораторией математической биологии и биоинформатики НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Павленко А.В.**, научный сотрудник НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Есин Ю.И.**, лаборант НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Архипова А.Л.**, младший научный сотрудник НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Ковальчук С.Н.**, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Кудрявцев А.В.**, доктор философии в области наук о здоровье, зав. международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия.

**Authors:**

**Krieger E.A.**, PhD (Medicine), Researcher, International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

**Samodova O.V.**, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

**Svitich O.A.**, DSc (Medicine), Professor of RAS, RAS Corresponding Member, Director of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor, Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, Erisman Institute of Public Health (and Healthcare Management), Sechenov University, Moscow, Russian Federation;

**Samoilikov R.V.**, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

**Meremianina E.A.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Senior Lecturer, Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education MOH Russia, Moscow, Russian Federation;

**Ivanova L.V.**, Resident Physician, Department of Infectious Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

**Bebyakova N.A.**, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetic, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

**Ilina E.N.**, DSc (Biology), RAS Corresponding Member, Head Researcher, Head of the Laboratory of Mathematical Biology and Bioinformatics, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

**Pavlenko A.V.**, Researcher, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

**Esin Yu.I.**, Laboratory Assistant, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

**Arhipova A.L.**, Junior Researcher, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

**Kovalchuk S.N.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

**Kudryavtsev A.V.**, PhD (Health Sciences), Head of the International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation.