

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Кузьмич Е. В. ¹

Павлова И. Е. ¹

Глазанова Т. В. ¹

Шилова Е. Р. ¹

Бубнова Л. Н. ^{1,2}

¹ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

**IMMUNOGENETIC MARKERS OF COVID-19 SEVERITY IN ST.
PETERSBURG RESIDENTS**

Kuzmich E. V. ^a,

Pavlova I. E. ^a,

Glazanova T. V. ^a,

Shilova E. R. ^a,

Bubnova L. N. ^{a, b}

^aRussian Research Institute of haematology and transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation.

^bFirst St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Резюме

Введение. Роль HLA-комплекса в иммунном контроле над SARS-CoV-2, невосприимчивости к инфицированию вирусом, характере индивидуального иммунного ответа определяется необычайной вариабельностью HLA-генотипов и вовлеченностью HLA-молекул в механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. Целью нашей работы являлось выявление HLA-генетических факторов, обуславливающих тяжелое течение COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга. Материалы и методы. В исследование включены 78 петербуржцев в возрасте от 20 до 84 лет (медиана – 55 лет), перенесших COVID-19 в период 2020-2022 гг. Распределение обследованных лиц по степени тяжести течения COVID-19: легкая – 41, средняя – 32, тяжелая – 5 человек. Для дальнейшего анализа лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были объединены в одну группу (37 человек). Контрольную группу составили 1563 петербуржца, являющихся потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток, в возрасте от 18 до 60 лет (медиана – 32 года). HLA-типирование базового уровня разрешения выполнено методом полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров и сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб. Иммуногенетическое обследование представителей контрольной группы выполнено до начала пандемии SARS-CoV-2. Результаты. У лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено снижение частоты *HLA-A*01* по сравнению с группой со среднетяжелым/тяжелым течением заболевания (0,0366 против 0,1351; $p=0,04$) и контрольной группой (0,0366 против 0,1193; $p=0,02$). Выявлена более высокая частота *HLA-A*11* у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с индивидуумами с легким течением COVID-19 (0,1081 против 0,0244; $p=0,048$). Отмечалась тенденция к более высокой частоте *HLA-A*11* у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с группой контроля (0,1081 против 0,0582; $p=0,08$). Согласно данным многофакторного анализа,

риск тяжелого течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга ассоциирован с наличием группы аллелей *HLA-A*11* (ОШ 7,38; ДИ 1,15-47,3; $p=0,032$) и возрастом (ОШ 1,05; ДИ 1,01-1,09; $p=0,008$). Также имела место тенденция влияния группы аллелей *HLA-A*01* на риск развития тяжелых форм COVID-19 (ОШ 3,88; ДИ 0,88-17,09; $p=0,068$). Заключение. Установлены HLA-маркеры тяжелого течения COVID-19, характерные для жителей Санкт-Петербурга. Учитывая чрезвычайный аллельный полиморфизм HLA-генов, исследования, включающие представителей различных популяций, необходимы для более глубокого понимания роли HLA системы в исходах COVID-19 и разработки эффективных вакцин.

Ключевые слова: иммуногенетические маркеры; тяжесть заболевания; COVID-19; HLA-аллели; HLA-гены; SARS-CoV-2.

Abstract

Background. The role for the HLA complex in SARS-CoV-2 immunosurveillance, resistance to virus infection and type of the individual immune response is accounted for by the extraordinary variability of HLA-genotypes as well as involvement of HLA-molecules in the mechanisms behind both cellular and humoral immunity. The aim of our study was to identify HLA-genetic factors underlying severe COVID-19 course in St. Petersburg residents. Materials and Methods. The study included 78 St. Petersburg residents aged 20 to 84 years (median – 55 years) recovered after COVID-19 in 2020-2022. The distribution of the examined persons based on COVID-19 severity was as follows: mild – 41, moderate – 32, severe – 5 persons. For further analysis, subjects with moderate-to-severe disease were included into a single group (37 persons). The control group consisted of 1,563 St. Petersburg residents who were potential hematopoietic stem cell donors, aged 18 to 60 years (median – 32 years). The low resolution HLA typing was performed by polymerase chain reaction using sequence-specific primers and sequence-specific oligonucleotide probes. HLA typing in control group was performed prior to SARS-CoV-2 pandemic. Results. A lower frequency of *HLA-A*01* group was found in individuals with mild vs. moderate/severe COVID-19 (0.0366 vs. 0.1351; $p=0.04$) and control group (0.0366 vs. 0.1193; $p=0.02$). A higher frequency of *HLA-A*11* group was found in moderate/severe course compared to mild COVID-19 (0.1081 vs. 0.0244; $p=0.048$). Compared to control group, *HLA-A*11* frequency in moderate/severe course (0.1081 vs. 0.0582; $p=0.08$) tended to increase. According to multivariate analysis, the risk of severe COVID-19 course in St. Petersburg residents was significantly associated with detected *HLA-A*11* allele group (OR 7.38; CI 1.15-47.3; $p=0.032$) and age (OR 1.05; CI 1.01-1.09; $p=0.008$) along with an effect from *HLA-A*01* tending to contribute to a risk of developing severe COVID-19 (OR 3.88; CI 0.88-17.09; $p=0.068$). Conclusion. HLA markers for severe COVID-19 in St. Petersburg residents was identified providing deeper insight into a role played by HLA system in COVID-19 outcomes.

Keywords: immunogenetic markers; disease severity; COVID-19; HLA-alleles; HLA-genes; SARS-CoV-2.

1 **1 Введение**

2
3 HLA-комплекс, являющийся одной из наиболее сложных и полиморфных
4 генетических систем, обеспечивает иммунологическую толерантность и
5 выживание человечества в условиях воздействия разнообразных, обладающих
6 высоким мутационным потенциалом патогенов. Необходимость
7 существования сложных защитных иммунных механизмов демонстрирует
8 взаимодействие человечества с вирусами семейства Coronaviridae
9 (Коронавирусы). Коронавирусы, относящиеся к РНК-содержащим вирусам, до
10 2002 года рассматривались в качестве инфекционных агентов, вызывающих у
11 человека нетяжёлые заболевания верхних дыхательных путей с крайне
12 редкими летальными исходами [3]. В 2002 году вирус SARS-CoV из рода
13 Betacoronavirus впервые стал причиной эпидемии атипичной пневмонии
14 (тяжелого острого респираторного синдрома, Severe Acute Respiratory
15 Syndrome – SARS) в результате которой погибли 774 человек из 37 стран мира.
16 В 2004 году на Аравийском полуострове вспыхнула эпидемия β-коронавируса
17 MERS-CoV. До 2020 года от MERS (Ближневосточный респираторный
18 синдром, Middle East respiratory syndrome) погибли 866 человек [3]. Вспышка
19 заболевания, вызванная β-коронавирусом SARS-CoV-2, зарегистрированная в
20 декабре 2019 года в городе Ухань Китайской Народной Республики, к марту
21 2021 года приняла форму пандемии, согласно официальному заключению
22 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным ВОЗ, общее
23 число смертей в 2020-2021 гг., прямо или косвенно связанных с пандемией
24 COVID-19, составило примерно 15 млн. человек [4].

25 Роль HLA-комплекса в иммунном контроле над SARS-CoV-2,
26 невосприимчивости к инфицированию вирусом, характере индивидуального
27 иммунного ответа определяется необычайной вариабельностью HLA-
28 генотипов и вовлеченностью HLA-молекул в механизмы как клеточного, так
29 и гуморального иммунитета. В связи с появлением новых штаммов и быстро

30 развивающимся уклонением от иммунного надзора посредством белков
31 SARS-CoV-2, изучение HLA-опосредованного иммунитета при COVID-19
32 критически важно, но еще далеко от полного понимания [7].

33 Целью нашей работы являлось выявление HLA-генетических факторов,
34 обуславливающих тяжелое течение COVID-19 у жителей г. Санкт-Петербурга.

35 2 Материалы и методы

36 В исследование включены жители г. Санкт-Петербурга. В составе группы
37 лиц, перенесших COVID-19 в период 2020-2022 гг., 78 человек в возрасте от
38 20 до 84 лет (медиана – 55 лет), 58 женщин (74,4%) и 20 мужчин (25,6%).
39 Распределение пациентов в зависимости от варианта SARS-CoV-2: исходный
40 (Уханьский) – 40, Дельта – 29, Омикрон – 9 случаев. Варианты SARS-CoV-2
41 определены на основе данных мониторинга заболеваемости вирусной
42 инфекцией и циркулирующих генетических вариантов, осуществляемого в г.
43 Санкт-Петербурге согласно рекомендациям ВОЗ [11]. Распределение
44 обследованных лиц по степени тяжести течения COVID-19 в соответствии с
45 Временными методическими рекомендациями Министерства
46 Здравоохранения Российской Федерации "Профилактика, диагностика и
47 лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 18 от
48 26.10.2023: легкая – 41, средняя – 32, тяжелая – 5 человек. Для дальнейшего
49 анализа лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были
50 объединены в одну группу (37 человек). Контрольную группу составили 1563
51 индивидуума, являющихся потенциальными донорами гемопоэтических
52 стволовых клеток (ГСК), в возрасте от 18 до 60 лет (медиана – 32 года), 808
53 женщин (51,7%) и 755 мужчин (48,3%).

54 Иммуногенетическое обследование (HLA-типирование генов *HLA-A*,
55 *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* базового уровня разрешения)
56 выполнено методом полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-
57 специфичных праймеров (реагенты производства «Protrans», Германия) и
58 сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (реагенты производства

59 «BAG HEALTH CARE», Германия). Иммуногенетическое обследование
60 представителей контрольной группы выполнено до начала пандемии SARS-
61 CoV-2.

62 Обработка результатов иммуногенетических исследований осуществлена
63 методами популяционной генетики с использованием программы Arlequin,
64 версия 3.5.1.2 [5]. Статистический анализ выполнен с помощью программы
65 STATISTICA 10. Для сравнения частот групп HLA-аллелей использован
66 двухсторонний точный критерий Фишера. При проведении многофакторного
67 анализа применен метод пошаговой логистической регрессии. Статистически
68 достоверными считали различия при $p < 0,05$.

69 3 Результаты

70 Группы аллелей генов HLA класса I

71 У лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено снижение
72 частоты группы *HLA-A*01* по сравнению с группой со
73 среднетяжелым/тяжелым течением заболевания (0,0366 против 0,1351; $p=0,04$)
74 и контрольной группой (0,0366 против 0,1193; $p=0,02$). Выявлена более
75 высокая частота группы *HLA-A*11* у лиц со среднетяжелым/тяжелым
76 течением по сравнению с индивидуумами с легким течением COVID-19
77 (0,1081 против 0,0244; $p=0,048$). Также отмечалась тенденция к более высокой
78 частоте *HLA-A*11* у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению
79 с группой контроля (0,1081 против 0,0582; $p=0,08$). Группа *HLA-A*03*
80 достоверно чаще определялась у лиц с легким течением COVID-19 по
81 сравнению с контрольной группой (0,2317 против 0,1481; $p=0,04$). Различия,
82 выявленные при сравнении групп с легким и среднетяжелым/тяжелым
83 течением, не являлись статистически достоверными (0,2317 против 0,1315;
84 $p=0,15$). Частоты групп аллелей гена *HLA-A* представлены в Таблице 1.

85 У петербуржцев, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено
86 снижение частоты *HLA-B*18* по сравнению с контрольной группой (0,0122
87 против 0,0736; $p=0,03$); при сравнении с группой со среднетяжелым/тяжелым

88 течением достоверные различия не выявлены (0,0122 против 0,0541; $p=0,19$).

89 Частоты групп аллелей гена *HLA-B* представлены в Таблице 2.

90 Частота *HLA-C*03* у лиц с легким течением заболевания была
91 достоверно выше, чем у представителей контрольной группы (0,1950 против
92 0,1104; $p=0,03$); при сравнении с группой со среднетяжелым/тяжелым
93 течением статистически достоверные различия не установлены (0,1950 против
94 0,1216; $p=0,28$). Частоты групп аллелей гена *HLA-C* представлены в Таблице
95 3.

96 *Группы аллелей генов HLA класса II*

97 Статистически достоверные различия частот групп аллелей гена *HLA-DRB1*
98 в сравниваемых группах не выявлены (Таблица 4).

99 В группах сравнения также не установлены различия частот групп аллелей
100 гена *HLA-DQB1* (Таблица 5).

101 *Многофакторный анализ*

102 Закономерности, установленные в результате однофакторного анализа,
103 были проверены с помощью статистических методов, позволяющих оценить
104 комплексное воздействие различных факторов на изучаемый показатель. При
105 выполнении многофакторного анализа учитывались следующие параметры:
106 возраст (линейно), пол, вариант SARS-CoV-2 и иммуногенетические факторы
107 (наличие конкретных групп HLA-аллелей). Установлено, что риск тяжелого
108 течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга ассоциирован с наличием
109 *HLA-A*11* (отношение шансов – ОШ 7,38; доверительный интервал – ДИ 1,15-
110 47,3; $p=0,032$) и возрастом (ОШ 1,05; ДИ 1,01-1,09; $p=0,008$). Также отмечалась
111 тенденция влияния *HLA-A*01* на риск развития тяжелого течения заболевания
112 (ОШ 3,88; ДИ 0,88-17,09; $p=0,068$).

113 4 Обсуждение

114 Влияние возраста пациента на характер течения COVID-19, отмеченное в
115 процессе нашего исследования, соответствует ранее опубликованным данным
116 [9, 12, 13]. Известно, что пожилой возраст является фактором риска не только

117 при COVID-19, но и при других вирусных инфекциях, включая MERS-CoV и
118 SARS-CoV. Причинами тяжелого течения вирусных инфекций у пожилых
119 людей могут быть не только возрастные хронические заболевания, но и
120 снижение эффективности иммунной системы, наблюдающееся по мере
121 старения [2].

122 Однако, тяжёлые формы COVID-19 встречаются у молодых пациентов без
123 хронических заболеваний и у детей, что свидетельствует о влиянии других
124 факторов, связанных, вероятно, не только с инфекционным агентом, но и с
125 организмом человека. Со стороны инфекционного агента степень тяжести
126 можно объяснить его вирулентностью и вирусной нагрузкой. Со стороны
127 пациента характер течения заболевания обуславливается реакцией иммунной
128 системы и прежде всего механизмами адаптивного ответа, предопределённого
129 иммуногенетическими факторами.

130 После проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 немедленно индуцирует
131 трансляцию собственных белков. Некоторые из продуцированных белков
132 вируса попадают в протеасомы инфицированной клетки и расщепляются до
133 пептидов, которые могут связываться соответствующими молекулами HLA
134 класса I. Образовавшийся комплекс может вступать во взаимодействие с
135 рецептором CD8⁺ Т-лимфоцитов, что приводит к активации и делению Т-
136 лимфоцитов. В течении 5-7 дней образуется популяция вирусспецифических
137 цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных уничтожать
138 инфицированные клетки посредством перфоринов и сериновых протеаз [22].
139 Таким образом, молекулы HLA класса I являются ключевыми медиаторами
140 первого звена в развитии специфического иммунного ответа на инфекцию,
141 вызванную SARS-CoV-2.

142 Выполненное нами исследование позволило установить, что наличие
143 группы аллелей *HLA-A*11* ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 у
144 жителей Санкт-Петербурга. Установленная закономерность получила
145 подтверждение в ходе многофакторного анализа, включавшего, помимо

146 иммуногенетических параметров, вариант SARS-CoV-2, возраст и пол
147 пациента. Наличие группы *HLA-A*01* также коррелировало с риском более
148 тяжелого течения заболевания согласно результатам однофакторного анализа.
149 По данным многофакторного анализа наблюдалась тенденция к повышению
150 риска тяжелых форм COVID-19 у пациентов, имеющих группу *HLA-A*01*.

151 Следует отметить, что негативное влияние группы *HLA-A*11* на характер
152 течения COVID-19 установлено учеными различных стран. В частности,
153 отмечена более высокая смертность от COVID-19 у жителей Канарских
154 островов с наличием *HLA-A*11*. Помимо *HLA-A*11* к факторам негативного
155 прогноза были отнесены также группы *HLA-C*01* и *HLA-DQB1*04* [14].
156 Согласно заключению Wang F. и коллег, аллель *HLA-A*11:01* наряду с *HLA-*
157 *B*51:01* и *HLA-C*14:02* предрасполагали к худшему исходу заболевания у
158 представителей китайской популяции [21]. Наличие аллеля *HLA-*
159 *A*11:01:01:01*, а также гаплотипа *HLA-C*12:02:02:01-HLA-B*52:01:01:02*
160 ассоциировалось с тяжелым течением COVID-19 у жителей Японии [13].
161 Следует обратить внимание, что ранее была отмечена взаимосвязь группы
162 аллелей *HLA-A*11* с восприимчивостью человека к вирусу гриппа А (H1N1)
163 [10].

164 В литературных источниках также представлены данные, подтверждающие
165 влияние аллелей из группы *HLA-A*01* на характер течения новой
166 коронавирусной инфекции. Шкурников М.Ю. и коллеги сообщили об
167 ассоциации аллеля *HLA-A*01:01* с высоким риском развития тяжелого острого
168 респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Наличие аллелей *HLA-*
169 *A*02:01* и *HLA-A*03:01*, напротив, коррелировало с низким риском
170 критического течения COVID-19. Ученые также установили, что
171 гомозиготность по *HLA-A*01:01* была ассоциирована с ранней смертью, в то
172 время как, гомозиготность по *HLA-A*02:01* имела место только у одного
173 пациента до 60 лет, погибшего от COVID-19 [19]. Данные, полученным нами

174 ранее, свидетельствовали, что наличие группы аллелей *A*02* также снижает
175 вероятность заболевания новой коронавирусной инфекцией [1].

176 Анализ исходов COVID-19 у представителей болгарской популяции
177 позволил установить, что *HLA-A*01:01* выражено коррелируют с
178 прогрессированием заболевания и может рассматриваться в качестве аллеля
179 высокого риска. К негативным прогностическим маркерам помимо *HLA-*
180 *A*01:01* были отнесены также: *HLA-B*35:03*, *HLA-B*40:06* и *HLA-*
181 *DRB1*14:01*. Аллели *HLA-A*23:01* и *HLA-DQB1*05:03* были ассоциированы
182 со среднетяжелым течением COVID-19. Аллели *HLA-A*02:01* и *HLA-*
183 *DQB1*03:01* встречались преимущественно у бессимптомных пациентов и в
184 контрольной группе, что свидетельствовало о их вероятном защитном эффекте
185 [15].

186 Как известно, молекулы HLA класса I являются лигандами
187 иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток (killer cell
188 immunoglobulin-like receptors, KIR), участвующих в регуляции
189 функциональной активности натуральных киллеров (NK-клетки). NK-клетки
190 играют важную роль в противовирусном контроле благодаря уникальной
191 способности лизировать клетки-мишени без предварительной иммунизации.
192 Закономерности, установленные исследователями из Объединенных
193 Арабских Эмиратов, свидетельствующие о корреляции между тяжелым
194 течением COVID-19 и наличием групп *HLA-C*04*, *HLA-B*35*, а также
195 гаплотипа *HLA-C*04-B*35*, вероятно, объясняются взаимосвязью этих групп
196 HLA-аллелей с механизмами врожденного иммунитета, реализуемого NK-
197 клетками [20].

198 Выраженная ассоциация тяжелой формы COVID-19 и аллеля *HLA-C*04:01*
199 установлена при обследовании нескольких европеоидных популяций.
200 Согласно заключению армянских ученых, наличие аллеля *HLA-C*04:01*
201 оказывает влияние на процессинг антигена и презентацию эндогенного
202 пептидного антигена молекулами HLA класса I посредством

203 эндоплазматического ретикулума, NK-опосредованную цитотоксичность и
204 врожденный иммунный ответ на чужеродные агенты [17].

205 Важную роль в иммунном ответе на SARS-CoV-2 также играют молекулы
206 HLA класса II благодаря своей способности связывать вирусные антигенные
207 детерминанты и представлять для распознавания CD4+ Т-хелперами, что
208 является ключевым событием в активации В-лимфоцитов. Клональная
209 экспансия В-лимфоцитов, их дифференцировка в плазмоциты приводит к
210 выработке антител, направленных против презентированных вирусных
211 пептидов. Антитела против рецептор-связывающего домена шипов SARS-
212 CoV-2 – Spike Protein S1 препятствуют прикреплению вируса к клеткам
213 эпителия альвеол и, таким образом, являются «нейтрализующими
214 иммуноглобулинами». Антитела, направленные против протеина
215 нуклеокапсида SARS-CoV-2 – Nucleocapsid, не способны связываться со
216 свободной вирусной частицей. Однако такие антитела могут фиксироваться
217 комплексом «фрагмент антигена Nucleocapsid + HLA класс I» клеток эпителия
218 и активировать систему комплемента, вызывая образование мембран-
219 атакующего комплекса с последующим лизисом инфицированной клетки и
220 усилением воспаления. Поражение значительного количества альвеолоцитов
221 и интенсивная воспалительная реакция обуславливают развитие тяжелого
222 острого респираторного синдрома. Скорость и качество образующихся
223 антител определяются способностью фрагментов вирусных протеинов
224 конкурентно связываться с молекулами HLA классов I и II, что зависит прежде
225 всего от свойств HLA молекул [22].

226 Заключение ряда исследований, выполненных к настоящему времени,
227 позволяют выделить HLA класс II генетические факторы, наиболее значимые
228 для прогноза течения COVID-19. В частности, согласно данным российских
229 ученых, к негативным прогностическим факторам развития тяжелых форм
230 COVID-19 и повышения летальности помимо возраста пациента относятся

231 аллели *HLA-DRB1*01:01:01G*, *HLA-DRB1*01:02:01G* и *HLA-*
232 *DQB1*05:03:01G*, а также гаплотип *HLA-B*14:02:01G-C*08:02:01G* [9].

233 Astbury S. и коллеги в результате обследования группы медицинских
234 работников установили, что наличие аллеля *HLA-DRB1*13:02* было связано с
235 многократным увеличением риска клинических проявлений COVID-19. С
236 точки зрения иммунной реактивности, аллель *HLA-DRB1*15:02*
237 ассоциировался с более низкими Т-клеточными ответами против пула
238 нуклеопротеиновых пептидов SARS-CoV-2. Наличие аллеля *HLA-DRB1*15:01*
239 коррелировало с повышенными «спайковыми» Т-клеточными ответами как
240 после первой, так и после второй дозы вакцинации [6].

241 Как демонстрирует клинический опыт, по меньшей мере 20% людей,
242 инфицированных SARS-CoV-2, не имеют клинических проявлений
243 заболевания [18]. Изучение бессимптомной инфекции предоставило
244 уникальную возможность рассмотреть иммунологические особенности,
245 способствующие быстрому выведению вируса. Augusto D.G. и коллеги
246 выявили ассоциацию *HLA-B*15:01* с асимптоматическим течением COVID-19.
247 Ученые показали, что Т-клетки из допандемических образцов от лиц, несущих
248 *HLA-B*15:01*, реактивны по отношению к иммунодоминантному пептиду
249 NQKLIANQF, производному из шипа SARS-CoV-2. Большинство реактивных
250 Т-клеток, демонстрировавших фенотип памяти, были высоко
251 полифункциональными и перекрестно реагировали с пептидами,
252 полученными из сезонных коронавирусов. Кристаллическая структура
253 комплексов *HLA-B*15:01*-пептид демонстрирует, что пептиды NQKLIANQF
254 и NQKLIANAF (из вирусов OC43-CoV и HKU1-CoV) обладают сходной
255 способностью стабилизироваться и представляться *HLA-B*15:01*. Таким
256 образом, структурное сходство пептидов лежит в основе перекрестной
257 реактивности Т-клеток с высокоаффинными общими Т-клеточными
258 рецепторами, обеспечивая молекулярную основу для *HLA-B*15:01*-
259 опосредованного предсуществующего иммунитета против SARS-CoV-2 [8].

260 Mentzer A.J. и коллеги показали, что носители группы аллелей *HLA-*
261 *DQB1*06* имеют более выраженный антительный ответ против спайкового
262 белка SARS-CoV-2 и рецептора связывающего домена при применении таких
263 вакцин, как ChAdOx1, nCoV-19, BNT162b2. Наличие *HLA-DQB1*06* также
264 ассоциировалось со снижением риска прорывной инфекции после первой дозы
265 вакцины. Ученые идентифицировали пептид, производный из шипа SARS-
266 CoV-2, который, как предполагается, специфически связывается с *HLA-*
267 *DQB1*06*, что приводит к улучшению пролиферации CD4+ Т-клеток и
268 активации В-клеток памяти [16].

269 В заключение следует отметить, что многочисленные исследования,
270 выполненные в течение двух лет глобальной пандемии, позволили
271 сформировать представления о роли HLA-генетических факторов в
272 восприимчивости и чувствительности к SARS-CoV-2. Результаты настоящего
273 исследования также внесли определенный вклад в понимание этих процессов
274 и позволили из множества иммуногенетических маркеров выделить
275 максимально значимые для прогноза тяжелого течения COVID-19 у жителей
276 Санкт-Петербурга.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Частоты групп аллелей гена *HLA-A*.

Table 1. *HLA-A* allele group frequencies.

Группа аллелей <i>HLA-A</i> allele groups	Частоты групп аллелей <i>HLA-A</i> allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/ severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,0366	0,1351	0,1193	0,02	0,72	0,04
02	0,3415	0,2162	0,3183	0,63	0,08	0,11
03	0,2317	0,1351	0,1481	0,04	0,87	0,15
11	0,0244	0,1081	0,0582	0,33	0,08	0,048
23	0,0122	0,0135	0,0198	1	1	1
24	0,0732	0,1351	0,1068	0,47	0,45	0,29
25	0,0488	0,0541	0,0416	0,78	0,55	1
26	0,0488	0,0541	0,0403	0,57	0,54	1
29	0,0122	0,0270	0,0106	0,59	0,19	0,60
30	0,0366	0	0,0192	0,22	—	—
31	0,0366	0,0405	0,0221	0,43	0,23	1
32	0,0122	0,0135	0,0272	0,73	0,72	1

33	0,0366	0,0135	0,0208	0,25	1	0,62
34	0	0	0,0003	–	–	–
36	0	0	0,0006	–	–	–
66	0	0,0135	0,0067	–	0,40	–
68	0,0488	0,0405	0,0387	0,56	0,76	1
69	0	0	0,0006	–	–	–
74	0	0	0,0006	–	–	–

Примечание: – расчет уровня статистической значимости (p) не проводился в связи с отсутствием HLA-маркера в одной из сравниваемых групп.

Note: – significance (p) level was not carried out due to the lack of HLA-marker in one of the compared groups.

Таблица 2. Частоты групп аллелей гена *HLA-B*.

Table 2. *HLA-B* allele group frequencies.

Группа аллелей <i>HLA-B</i> allele groups	Частоты групп аллелей <i>HLA-B</i> allele group frequencies			p _{1,3}	p _{2,3}	p _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild course of COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
07	0,1707	0,1892	0,1296	0,32	0,16	0,84
08	0,0366	0,0405	0,0611	0,48	0,62	1

13	0,0732	0,0405	0,0601	0,63	0,62	0,5
14	0,0366	0,0270	0,0253	0,47	0,71	1
15	0,0610	0,0676	0,0723	1	1	1
18	0,0122	0,0541	0,0736	0,03	0,66	0,19
27	0,0610	0,0270	0,0483	0,6	0,58	0,45
35	0,0976	0,1351	0,1177	0,73	0,59	0,62
37	0	0	0,0131	–	–	–
38	0,0732	0,0541	0,0365	0,13	0,35	0,75
39	0,0244	0	0,0237	–	0,72	–
40	0,0976	0,0811	0,0537	0,09	0,29	0,78
41	0,0122	0,0270	0,0256	0,72	0,71	0,6
44	0,1098	0,0676	0,1027	0,85	0,44	0,41
45	0	0	0,0016	–	–	–
46	0	0	0,0006	–	–	–
47	0,0122	0	0,0016	0,14	–	–
48	0	0	0,0054	–	–	–
49	0	0,0135	0,0122	–	0,6	–
50	0,0244	0	0,0090	0,18	–	–
51	0,0366	0,0541	0,0534	0,8	1	0,71
52	0,0122	0,0541	0,0186	1	0,054	0,19
53	0	0,0135	0,0010	–	0,09	–

54	0	0	0,0003	–	–	–
55	0	0	0,0070	–	–	–
56	0,0244	0,0135	0,0096	0,2	0,52	1
57	0	0,0405	0,0272	–	0,46	–
58	0,0244	0	0,0090	0,18	–	–
73	0	0	0,0030	–	–	–

Таблица 3. Частоты групп аллелей гена *HLA-C*.

Table 3. *HLA-C* allele group frequencies of.

Группа аллелей <i>HLA-C</i> allele groups	Частоты групп аллелей <i>HLA-C</i> allele group frequencies			p _{1,3}	p _{2,3}	p _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/ severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,0122	0,0270	0,0365	0,37	1	0,60
02	0,0488	0,0541	0,0640	0,82	1	1
03	0,1950	0,1216	0,1104	0,03	0,71	0,28
04	0,1585	0,1621	0,1344	0,51	0,49	1
05	0,0122	0,0270	0,0425	0,26	0,77	0,60
06	0,0976	0,0676	0,1171	0,73	0,27	0,57

07	0,2561	0,2838	0,2754	0,80	0,90	0,72
08	0,0366	0,0405	0,0301	0,74	0,49	1
12	0,1463	0,1351	0,1184	0,39	0,59	1
14	0	0	0,0093	–	–	–
15	0,0366	0,0541	0,0240	0,45	0,11	0,71
16	0	0,0270	0,0132	–	0,26	–
17	0	0	0,0246	–	–	–
18	0	0	0,0003	–	–	–

Таблица 4. Частоты групп аллелей гена *HLA-DRB1*.

Table 4. *HLA-DRB1* allele group frequencies of.

Группа аллелей <i>HLA-DRB1</i> allele groups	Частоты групп аллелей <i>HLA-DRB1</i> allele group frequencies			p _{1,3}	p _{2,3}	p _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,1220	0,1622	0,1296	1	0,38	0,5
03	0,0366	0,0405	0,0749	0,28	0,37	1
04	0,1463	0,1757	0,1132	0,38	0,1	0,67
07	0,1463	0,1351	0,1366	0,75	1	1

08	0,0122	0,0405	0,0397	0,38	0,77	0,35
09	0	0	0,0128	—	—	—
10	0,0122	0	0,0083	0,5	—	—
11	0,1220	0,0946	0,1264	1	0,59	0,62
12	0,0122	0,0135	0,0266	0,72	1	1
13	0,1463	0,1216	0,1257	0,61	1	0,81
14	0	0	0,0186	—	—	—
15	0,1707	0,1892	0,1449	0,52	0,32	0,84
16	0,0732	0,0270	0,0429	0,17	0,77	0,28

Таблица 5. Частоты групп аллелей гена *HLA-DQB1*.

Table 5. *HLA-DQB1* allele group frequencies.

Группа аллелей <i>HLA-DQB1</i> allele groups	Частоты групп аллелей <i>HLA-DQB1</i> allele group frequencies			p _{1,3}	p _{2,3}	p _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/ severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
02	0,1584	0,1351	0,1811	0,67	0,36	0,82
03	0,3659	0,3243	0,3493	0,81	0,71	0,62
04	0,0244	0,0405	0,0368	0,77	0,75	0,67

HLA-MARKЕРЫ ТЯЖЕСТИ COVID-19
HLA-MARKERS OF COVID-19 SEVERITY

10.15789/2220-7619-IMO-17640

05	0,2073	0,2027	0,2038	0,89	1	1
06	0,2439	0,2973	0,2290	0,79	0,16	0,47

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кузьмич Елена Витальевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

адрес: Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-ая Советская, дом 16;

телефон: 8(921)912-52-07;

e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Kuzmich Elena Vital'evna – PhD (Biology), Leading Researcher at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

address: Russia, 191024 St. Petersburg, 2nd Sovietskaya str., 16;

telephone: 8(921)912-52-07;

e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Павлова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Pavlova Irina Evgenievna – MD, PhD, Chief Researcher at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

Глазанова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Glazanova Tatyana Valentinivna – MD, PhD, Chief Researcher at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

Шилова Елена Романовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Shilova Elena Romanovna – MD, PhD, Leading Researcher at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

Бубнова Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ руководитель Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Bubnova Ludmila Nikolaevna – MD, PhD, Professor, Head of the Center of Tissues Typing of the Russian Research Institute of at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У
ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

IMMUNOGENETIC MARKERS OF COVID-19 SEVERITY IN ST.
PETERSBURG RESIDENTS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

HLA-МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ COVID-19

HLA-MARKERS OF COVID-19 SEVERITY

Ключевые слова: иммуногенетические маркеры; тяжесть заболевания;
COVID-19; HLA-аллели; HLA-гены; SARS-CoV-2.

Keywords: immunogenetic markers; severity of the disease; COVID-19; HLA-
alleles; HLA-genes; SARS-CoV-2

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 5, количество рисунков
– 0.

16.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С., Терентьева М.А., Глазанова Т.В., Ерохина Л.В., Беляева Е.В., Чечеткин А.В., Башкетова Н.С., Чхинджерия И.Г., Кожемякина М.А., Азаров Д.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Особенности распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших COVID-19 // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 3. С. 551-560.	Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S., Terentyeva M.A., Glazanova T.V., Erokhina L.V., Belyaeva E.V., Chechetkin A.V., Bashketova N.S., Chkhindzheria I.G., Kozhemyakina M.A., Azarov D.V., Kuznetsova R.N., Totolyan Areg A. Distribution patterns of HLA-A*, B*, DRB1* allele groups among persons who underwent COVID-19. <i>Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya</i> , 2021, vol. 23, no. 3, pp. 551-560.	doi: 10.15789/1563-0625-DPO-2334

2	<p>Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Торшина Ю.С., Шилова Е.Р. Особенности состояния иммунной системы у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 // Вестник гематологии. 2023. Т. XIX, № 2. С. 18-25.</p>	<p>Glazanova T.V., Pavlova I.E., Beliaeva E.V., Torshina Yu.S., Shilova E.R. state of the immune system in patients after a transfer of COVID-19 infection. <i>The Bulletin of Hematology</i>, 2023, vol. XIX, № 2, pp. 18-25.</p>	<p>https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54882640</p>
3	<p>Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (Дата обращения 10.03.2024).</p>	<p>Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines, version 18 (10/26/2023). [Electronic resource]. Access mode: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (Date of application March 10, 2024)</p>	<p>https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf</p>

4	Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. Nature, 2022, vol. 605, no. 7909, pp. 206–206.	-	doi: 10.1038/d41586-022-01245-6
5	Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver. 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access March 2024]. Available at: http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/ .	-	http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/
6	Astbury S., Reynolds C.J., Butler D.K., Muñoz-Sandoval D.C., Lin K.M., Pieper F.P., Otter A., Kouraki A., Cusin L., Nightingale J., Vijay A., Craxford S., Aithal G.P., Tighe P.J., Gibbons J.M., Pade C., Joy G., Maini M., Chain B., Semper A., Brooks T., Ollivere B.J., McKnight Á., Noursadeghi M., Treibel T.A., Manisty C., Moon J.C.,	-	doi: 10.1111/imm.13450

	Valdes A.M., Rosemary J. Boyton R.J., Altmann D.M. Immunology, 2022, vol. 166, pp. 68–77.		
7	Augusto D.G., Hollenbach J.A. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. Current Opinion in Immunology, 2022, vol. 76:102178.	-	doi:10.1016/j.coi.2022.102178
8	Augusto D.G., Murdolo L.D., Chatzileontiadou D.S.M., Sabatino Jr J.J., Yusufali T., Peyser N.D., Butcher X., Kizer K., Guthrie K., Murray V.W., Pae V., Sarvadhavabhatla S., Beltran F., Gill G.S., Lynch K.L., Yun C., Maguire C.T., Peluso M.J., Hoh R., Henrich T.J., Deeks S.G., Davidson M., Lu S., Goldberg S.A., Kelly J.D., Martin J.N., Vierra-Green C.A.,	-	doi:10.1038/s41586-023-06331-x

	Spellman S.R., Langton D.J., Dewar-Oldis M.J., Smith C., Barnard P.J., Lee S., Marcus G.M., Olgin J.E., Pletcher M.J., Maiers M., Gras S., Hollenbach J.A. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. <i>Nature</i> , 2023, vol. 620, pp. 128–136.		
9	Cheranev V., Bulusheva I., Vechorko V., Korostin D., Rebrikov D. The Search of Association of HLA Class I and Class II Alleles with COVID-19 Mortality in the Russian Cohort. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2023, vol. 24: 3068.	-	doi:10.3390/ijms24043068
10	Dutta M., Dutta P., Medhi S., Borkakoty B., Biswas D. Polymorphism of HLA class I and class II alleles in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected population of Assam,	-	doi:10.1002/jmv.25018

	Northeast India. <i>J Med Virol.</i> , 2018, vol. 90, pp. 854–860.		
11	Gladkikh A., Dedkov V., Sharova A., Klyuchnikova E., Sbarzaglia V., Arbuzova T., Forghani M., Ramsay E., Dolgova A., Shabalina A., Tsyganova N., Totolian A. Uninvited Guest: Arrival and Dissemination of Omicron Lineage SARS-CoV-2 in St. Petersburg, Russia. <i>Microorganisms</i> , 2022, vol. 10, no. 8:1676.	-	doi:10.3390/microorganisms10081676
12	Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Lui L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng	-	doi:10.1056/NEJMoa2002032

	Z.J., Qiu S., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. The New England journal of medicine, 2020, vol. 382, no.18, pp. 1708–1720.		
13	Khor S.S., Omae Y., Nishida N., Sugiyama M., Kinoshita N., Suzuki T., Suzuki M., Suzuki S., Izumi S., Hojo M., Ohmagari N., Mizokami M., Tokunaga K. HLA-A11:01:01:01, HLA-C12:02:02:01-HLA-B52:01:02:02, Age and Sex Are Associated With Severity of Japanese COVID-19 With Respiratory Failure. Front. Immunol., 2021, vol. 12:658570.	-	doi: 10.3389/ fimmu. 2021. 658570
14	Lorente L., Martín M.M., Franco A., Barrios Y., Cáceres J.J., J. Solé-Violán, Perez A., Marcos y Ramos J.A., Ramos-Gómez L., Ojeda N., Jiménez A., Working Group on COVID-19 Canary ICU. HLA genetic	-	doi:10.1016/j.medin.2020. 08.004

	polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. <i>Medicina Intensiva</i> , 2021, vol. 45, no. 2, pp. 96–103.		
15	Lukanov T., Al Hadra B., Snezhina Kandilarova S., Hristova Z., Proevska Y., Shikova E., Lesichkova1 S., Ivanov N., Georgieva A., Lalova D., Popov T., Svinarov D., Mihaylova A., Naumova E. Role of HLA polymorphism in COVID-19 progression in the Bulgarian population. <i>HLA</i> , 2023, vol. 101, pp. 373–374.	-	doi: 10.1111/tan.15000
16	Mentzer A.J., O'Connor D., Bibi S., Chelysheva I., Clutterbuck E.A., Demissie T., Dinesh T., Edwards N.J., Felle S., Feng S., Flaxman A.L., Karp-Tatham E., Li G., Liu X., Marchevsky N., Godfrey L., Makinson R., Bull M.B., Fowler J., Alamad	-	doi:10.1038/s41591-022-02078-6

	<p>B., Malinauskas T., Chong A.Y., Sanders K., Shaw R.H., Voysey M., Oxford COVID Vaccine Trial Genetics Study Team Group, Snape M.D., Pollard A.J., Lambe T., Knigh J.C. Human leukocyte antigen alleles associate with COVID-19 vaccine immunogenicity and risk of breakthrough infection. <i>Nature Medicine</i>, 2023, vol. 29, pp. 147–157.</p>		
17	<p>Nersisyan S., Hovhannisyan A., Hyussyan A., Hakobyan S., Avagyan S., Jordan F., Arakelyan A., Mayilyan K. Possible Biological Mechanisms Underlying the Association between COVID-19 Severity and HLA-C*04:01. <i>HLA</i>, 2023, vol. 101, p. 351.</p>		doi: 10.1111/tan.15000

18	Ra S.H. , Lim J.S. , Kim G.U. , Kim M.J. , Jung J. , Kim S.H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. Thorax, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 61–63.	-	doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215042
19	Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevic T., Galatenko A., Gordeev I., Vechorko V., Tonevitsky A. Association of HLA Class I Genotypes with Severity of Coronavirus Disease-19. Frontiers in Immunology, 2021, vol. 12: 641900.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.641900
20	Tay G.K., Alnaqbi H., Chehadeh S., Peramo B., Mustafa F., Rizvi T.A., Mahbou B.H., Uddin M., Alkaabi N., Alefishat E., Jelinek H.F., Alsafar H. HLA class I associations with the severity of rCOVID-19 disease in	-	doi:10.1371/journal.pone.0285712

	the United Arab Emirates. PLoS ONE, 2023, vol. 18, no. 9: e0285712.		
21	Wang F., Huang S., Gao R., Zhou Y., Lai C., Zhichao Li, Xian W., Qian X., Li Z., Huang Y., Tang Q., Liu P., Chen R., Rong Liu, Xuan Li, Tong X., Zhou X., Bai Y., Duan G., Zhang T., Xu X., Wang J., Yang H., Liu S., He Q., Jin X., Liu L. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. Cell Discov., 2020, vol. 6, no.1: 83.		doi:10.1038/s41421-020-00231-4
22	Wherry E.J., Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. J Virol., 2004, vol. 78, pp. 5535–5545.		doi: 10.1128/JVI.78.11.5535-5545.2004