

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

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

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет Минздрава России,  
Архангельск.

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.  
Мечникова, Москва.

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины  
Роспотребнадзора, Москва.

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

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» МЗ РФ.

**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, e</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 Y. 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.

<sup>b</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.

<sup>c</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine.

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

<sup>e</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

## 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 доля участников, переболевших с симптомами увеличилась до 36,4%, а доля переболевших бессимптомно – до 61,3%. Выявлена взаимосвязь между генотипом CC варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, наличием аллеля T варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, гаплотипа CCTT и манифестным течением COVID-19. Выявлена взаимосвязь между гаплотипом GCTC, наличием пневмонии и тяжестью течения COVID-19. В ноябре 2022 года гены резистентности к макролидам наблюдалась в 98,4% случаев, устойчивость к бета-лактамам в 26,9%, резистентность к гликопептидам – в 13,8%. Резистентность к трём классам антибиотиков наблюдалась у 4,9% обследованных и чаще выявлялась у лиц с гаплотипом CCTT. Гены, кодирующие бета-лактамазы, чаще выявлялись у лиц с гаплотипом GCTC, 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, 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.

## 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.

*Aim.* 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.

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

1 **1 Введение**

2 Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – мультисистемное  
3 заболевание с широким спектром клинических проявлений, от  
4 бессимптомного инфицирования до крайне тяжёлого течения, требующего  
5 проведения интенсивной терапии [29]. Тяжесть COVID-19 зависит от многих  
6 факторов, в том числе штамма SARS-CoV-2, инфицирующей дозы вируса,  
7 наличия у пациента факторов риска, таких, как пожилой возраст, сердечно-  
8 сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет,  
9 ожирение [25]. Немаловажную роль в восприимчивости к SARS-CoV-2 играют  
10 иммунологические и генетические детерминанты. Тяжесть заболевания может  
11 быть обусловлена индивидуальными вариациями в структуре генов,  
12 отвечающих за иммунный ответ [24]. Особенное значение в защите против  
13 SARS-CoV-2 играют факторы, обуславливающие интерфероновый ответ на  
14 инфекцию, интерфероны I типа являются основным связующим звеном между  
15 врожденным и адаптивным иммунным ответом [19]. Интерфероны I типа (IFN  
16  $\alpha/\beta$ ) продуцируются преимущественно эпителиальными и дендритными  
17 клетками в течение первых 24 часов после инфицирования [6].  
18 Противовирусное действие интерферонов I типа осуществляется за счёт  
19 активации транскрипции генов ряда противовирусных белков, подавляющих  
20 репликацию вируса в поражённых клетках и препятствующих  
21 инфицированию соседних клеток [16, 18]. Интерфероны II типа (IFN- $\gamma$ )  
22 синтезируются к 3-5 дню клетками иммунной системы и обеспечивают  
23 иммунорегуляторную функцию [5]. IFN- $\gamma$  стимулирует как врожденные, так и  
24 адаптивные иммунные реакции, повышая устойчивость клеток к вирусной  
25 инфекции и активируя воспалительный ответ [14].

26 Свои функции интерфероны I и II типа реализуют путем связывания с  
27 трансмембранными рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к  
28 активации и экспрессии интерферон-стимулируемых генов. Рецепторы к  
29 интерферонам I типа, состоящие из двух субъединиц IFNAR1 и IFNAR2,

30 экспрессируются большинством типов клеток, тогда как рецепторы  
31 интерферонов II типа, в частности IFNGR1, – преимущественно клетками  
32 иммунной системы [20].

33       Выраженность противовирусных иммунных реакций, опосредованных  
34 интерферонами, коррелирует с концентрацией интерфероновых рецепторов на  
35 поверхности клеток [11]. Количество и структура интерфероновых рецептов  
36 во многом зависит от генетических особенностей индивида, что в свою  
37 очередь влияет на выраженность иммунного ответа. Самые распространенные  
38 изменения в гене человека – это полиморфизмы, которые заключаются в  
39 изменении одного нуклеотида в последовательности ДНК (single  
40 nucleotide variation – SNV) [17]. Полиморфный вариант гена *IFNAR1* рецептора  
41 IFN- $\alpha$  проявляется в замене аллеля G на C в позиции 34715699 хромосомы 21  
42 (rs2257167), что приводит к замене валина на лейцин при синтезе молекулы  
43 белка-рецептора. При полиморфном варианте гена *IFNAR2* рецептора IFN- $\alpha$   
44 происходит замена аллеля T на C в позиции 34614250 хромосомы 21  
45 (rs2229207), что приводит к замене фенилаланина на серин в белковой  
46 молекуле. Описан также полиморфизм в промоторной области гена *IFNGR1*  
47 рецептора IFN- $\gamma$ , представляющий собой замену аллеля C на T в позиции  
48 137541075 хромосомы 6 (rs1327474), которая может приводить к снижению  
49 экспрессии рецепторов и не влияет на их структуру.

50       Полиморфизм генов интерфероновых рецепторов имеет  
51 прогностическое значение и может объяснить врожденную восприимчивость  
52 или толерантность к инфекционным заболеваниям, в том числе вирусу SARS-  
53 CoV-2 [10, 12, 22, 26]. Изменение структуры белка рецептора вследствие  
54 однонуклеотидного полиморфизма может снижать чувствительность клеток к  
55 интерферонам, создавая более благоприятную среду для репликации вируса,  
56 что приводит к большей вероятности инфицирования, увеличению  
57 инфицирующей дозы, тяжести заболевания и вероятности неблагоприятного  
58 исхода [27]. Лица с генетической предрасположенностью к рецидивирующим



59 и/или тяжёлым инфекциям чаще требуют назначения антибиотикотерапии,  
60 что является одним из факторов, влияющих на количественный и  
61 качественный состав кишечного микробиома и резистома [9].

62 **Цель:** оценить взаимосвязи между полиморфными вариантами генов  
63 интерфероновых рецепторов, тяжестью течения COVID-19 и  
64 распространённостью генов антибиотикорезистентности в микробиоте  
65 кишечника.

## 66 2 Материалы и методы

### 67 *Участники исследования*

68 Для участия в исследовании была сформирована выборка жителей  
69 Архангельска в возрасте от 42 до 76 лет (N=305), отобранных случайным  
70 образом из числа участников популяционного исследования сердечно-  
71 сосудистых заболеваний “Узнай своё сердце” (N=2380), проведённого на базе  
72 ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет  
73 (Архангельск) Минздрава России (СГМУ) в 2015-2017 годах, наблюдаемых  
74 проспективно на предмет постановки клинических диагнозов и смертности от  
75 всех причин. Все участники предоставили добровольное информированное  
76 согласие на участие в исследовании. Проведение всех этапов исследования  
77 было одобрено этическим комитетом СГМУ (протокол №01/02-21 от  
78 17.02.2021, протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022, протокол №06/09-23 от  
79 27.09.23).

### 80 *Процедура исследования и сбор данных о COVID-19*

81 Процедура исследования включала сбор данных о факте заболевания и  
82 тяжести COVID-19, забор крови для серологических и иммуногенетических  
83 исследований, а также сбор образцов кала для выявления генов  
84 антибиотикорезистентности.

85 Сбор данных о перенесённой участниками COVID-19 осуществлялся в  
86 течение двух периодов: 1й период - с 17 марта 2020 года (дата выявления

87 первого случая COVID-19 в Архангельске) до 30 июня 2021 года (далее в  
88 тексте упоминается, как первые 12-15 месяцев пандемии) соответствует  
89 периоду циркуляции Уханьского штамма SARS-CoV-2; 2й период - с 1 июля  
90 2021 года по 10 ноября 2022 года, совпадает по времени с циркуляцией  
91 штаммов Дельта и Омикрон [1]. Информация о перенесённом COVID-19,  
92 включающая данные о тяжести заболевания, наличии пневмонии, факте  
93 госпитализации, собиралась по данным Федерального регистра переболевших  
94 COVID-19, на основании предоставленного участниками информированного  
95 согласия на доступ к медицинским данным. Сведения о вакцинации против  
96 SARS-CoV-2 получены из Федерального регистра вакцинированных от  
97 COVID-19.

#### 98 *Сбор биообразцов*

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

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

113 *Серологическое исследование на антитела к SARS-CoV-2 и*  
114 *интерпретация их результатов*

115 Образцы сыворотки крови участников, собранные в 2021 году, были  
116 исследованы с использованием набора реагентов для полуколичественного  
117 определения IgG к Спайк (S)-белку SARS-CoV-2 методом  
118 иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия). Положительный  
119 результат серологического исследования у участников, не имеющих сведений  
120 о перенесённом заболевании в Федеральном регистре переболевших COVID-  
121 19, рассматривалось, как бессимптомная инфекция. Поскольку исследование  
122 антител только к S-белку не позволяло дифференцировать участников на  
123 переболевших и вакцинированных против COVID-19, участники, получившие  
124 хотя бы одну дозу вакцины по данным Федерального регистра  
125 вакцинированных от COVID-19, были отнесены к категории не болевших  
126 COVID-19.

127 Образцы сыворотки, полученные в 2022 году, исследовались на наличие  
128 IgG к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain – RBD) и S2-  
129 субъединице S-белка и нуклеокапсидному (N)-белку SARS-CoV-2 методом  
130 иммуноферментного анализа (Литех, Россия). Выявление серологических  
131 маркёров перенесённой COVID-19 (антитела к S2-, N-белку) у лиц, не  
132 болевших COVID-19 по данным Федерального регистра, расценивалось как  
133 бессимптомное инфицирование.

#### 134 *Исследование полиморфизма генов интерфероновых рецепторов*

135 Для изучения полиморфизма генов интерфероновых рецепторов  
136 образцы цельной крови участников были транспортированы на сухом льду в  
137 лабораторию ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва)  
138 с соблюдением температурного режима на уровне не выше -50°C.

139 Исследование известных полиморфных вариантов генов рецепторов  
140 IFN- $\alpha$  (rs2257167 и rs2229207) и IFN- $\gamma$  (rs1327474) проводилось методом ПЦР  
141 в режиме реального времени на амплификаторе DTprime 5 (ДНК-технологии,  
142 Россия). По результатам исследования полиморфного варианта гена *IFNAR1*  
143 (rs2257167) участники были разделены на группы по наличию аллелей G и C

144 и по генотипам: GG, GC, CC. По полиморфному варианту гена *IFNAR2*  
145 (rs2229207) были сформированы группы по наличию аллелей Т и С и по  
146 генотипам: TT, TC, CC. Поскольку гены *IFNAR1* и *IFNAR2* локализованы в  
147 одной хромосоме не исключается возможность сцепленного наследования  
148 возникающих в них мутаций. С учётом этого участники исследования были  
149 разделены по гаплотипам: GGTT, GCTT, CCTT, GGTC, GCTC, CCTC, GGCC,  
150 GCCC, CCCC. По результатам исследования полиморфного гена *IFNGR1*  
151 (rs1327474) сформированы группы по наличию аллелей Т и С и по генотипам:  
152 TT, CT, CC.

### 153 *Исследование антибиотикорезистентности*

154 Для изучения генов антибиотикорезистентности замороженные образцы  
155 кала транспортировали в ФБУН НИИ Системной биологии и медицины  
156 Роспотребнадзора (Москва) в криоконтейнерах на сухом льду, с  
157 поддержанием температурного режима на уровне не выше -50°C.

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

172

173            *Статистический анализ данных*

174            Количественные данные, имеющие непараметрическое распределение,  
175            представлены в виде медианы. Качественные характеристики приведены в  
176            виде процентных долей. Сравнения качественных характеристик участников,  
177            разделенных на группы по наличию/отсутствию аллелей генов  
178            интерфероновых рецепторов, генотипам, гаплотипам, тяжести перенесённой  
179            COVID-19 и наличию генов резистентности к антибиотикам, проведены с  
180            использованием теста Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.  
181            Статистический анализ данных проведён с помощью пакета статистических  
182            программ SPSS v.23 (IBM).

183            **3 Результаты**

184            Возраст участников исследования варьировал от 42 до 76 лет, медиана  
185            возраста составила 60 лет, 63,0% - женщины. Частота встречаемости аллеля С  
186            варианта rs2257167 гена *IFNAR1* (rs2257167) в исследуемой группе составила  
187            0,135, аллель С варианта rs2229207 гена *IFNAR2* встречался с частотой 0,167,  
188            распространённость аллеля С вариант rs1327474 гена *IFNGR1* составила 0,325.  
189            В выборке преобладали гомозиготы по аллелю G варианта rs2257167 гена  
190            *IFNAR1*, гомозиготы по аллелю T варианта rs2229207 гена *IFNAR2* и  
191            гетерозиготы СТ варианта rs1327474 гена *IFNGR1* (рис.1).

192            По данным Федерального регистра переболевших COVID-19  
193            манифестную (симптоматическую) форму COVID-19 в течение 12-15 месяцев  
194            пандемии (период циркуляции Уханьского штамма SARS-CoV-2) перенесли  
195            17,4% (N=53/305) участников исследования (рис.2).

196            У трети участников (32,8%, 100/305), не получивших вакцинацию в  
197            течение первых 12-15 месяцев, не внесённых в регистр переболевших и не  
198            сообщивших при опросе о симптомах COVID-19, были обнаружены антитела  
199            к S-белку SARS-CoV-2, что было расценено, как бессимптомная форма  
200            COVID-19. Носители гомозигот по аллелю С варианта rs2257167 гена *IFNAR1*  
201            (генотип CC) чаще болели COVID-19 с симптомами в течение первых 12-15

202 месяцев от начала пандемии (83,3%, 5/6) в сравнении с генотипами GG+GC  
203 (32,7%, 48/147) (табл.1). У участников, имеющих аллель Т варианта rs2229207  
204 гена *IFNAR2*, COVID-19 также чаще протекала манифестно (37,3%, 93/249) в  
205 сравнении с не имеющими аллеля Т (22,8%, 13/57). Соответственно,  
206 одновременное присутствие аллеля С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* и  
207 аллеля Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2* у лиц с гаплотипом ССТТ было  
208 ассоциировано с манифестным течением инфекции.

209 В течение второго периода наблюдения (период циркуляции штамма  
210 Дельта и Омикрон) ещё 68 участников переболели манифестной формой  
211 COVID-19. Из них, 42 (61,8%) человека ранее не встречались с SARS-CoV-2,  
212 16 (23,5%) человек ранее перенесли COVID-19 бессимптомно и 10 (14,7%)  
213 человек переболели COVID-19 с симптомами повторно. Манифестное течение  
214 COVID-19 в течение данного периода наблюдения чаще отмечалось у лиц с  
215 гаплотипом GCTT, имевших аллель С варианта rs2257167 гена *IFNAR1* и  
216 аллель Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*. Эти же генетические детерминанты  
217 были ассоциированы с манифестным течением инфекции при инфицировании  
218 в течение первых 12-15 месяцев пандемии. Серологические маркёры  
219 перенесённой инфекции (IgG к S2-, N-белкам SARS-CoV-2) в течение второго  
220 периода появились у 103 участников, ранее серонегативных к SARS-CoV-2.  
221 Поскольку симптомов COVID-19 у этих участников не отмечалось, появление  
222 антител к белкам вируса было расценено, как бессимптомное инфицирование.

223 Таким образом, к октябрю-ноябрю 2022 года доля участников,  
224 манифестно переболевших COVID-19, увеличилась до 36,4% (N=111) (рис. 2).  
225 Доля участников, не болевших COVID-19, но имевших серологические  
226 маркёры перенесённой инфекции составила 61,3% (N=187). Семь из 305  
227 участников (2,3%) не болели COVID-19 и оставались серонегативными к  
228 SARS-CoV-2 в течение всего периода наблюдения.

229 По данным регистра большинство участников, манифестно  
230 переболевших COVID-19 за весь период наблюдения, перенесли заболевание

231 в лёгкой форме, у 6,3% (7/111) наблюдалась среднетяжёлая форма  
232 заболевания. Тяжёлых форм COVID-19 среди участников исследования не  
233 было. Большинство участников лечились амбулаторно, госпитализировано –  
234 18,0% (20/111). Пневмония диагностирована у 27,9% (31/111) переболевших  
235 COVID-19. У лиц, имеющих гетерозиготные генотипы одновременно по  
236 варианту rs2257167 гена *IFNAR1* и варианту rs2229207 *IFNAR2* (гаплотип  
237 GCTC) COVID-19 чаще протекала с пневмонией, им чаще требовалась  
238 госпитализация (табл. 2).

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

245 **Таблица 3. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов**  
246 **интерфероновых рецепторов и наличием генов резистентности к**  
247 **антибиотикам в составе резистома микробиоты кишечника, N=305**

248 Table 3. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes  
249 and the presence of antibiotic resistance genes in the resistome of the gut microbiota,  
250 N=305

251 Гены резистентности к макролидам выявлены практически у всех  
252 участников (98,4%). Резистентность к макролидам (ген *ermB*) реже  
253 наблюдалась у участников, имеющих аллель Т и генотип *ТТ* варианта  
254 rs2229207 гена *IFNAR2* (табл. 3). В сравнении с другими гаплотипами ген  
255 *ermB* чаще обнаруживался у лиц с гаплотипом GGTC и реже у участников с  
256 гаплотипом GCTT.

257 Четверть участников (26,9%, 82/305) имели в составе резистома  
258 микробиоты кишечника гены бета-лактамаз. Гены *bla*<sub>CTX-M-типа</sub>, кодирующие  
259 бета-лактамазы широкого спектра действия, способные гидролизовать

260 пенициллины, большинство цефалоспоринов и монобактамы, с большей  
261 частотой выявлялись у лиц с гаплотипом GCTC, чаще болевших COVID-19 с  
262 пневмонией и получавших стационарное лечение (табл. 2, 3). Ген *bla*<sub>DHA</sub>,  
263 кодирующий Amp-C бета-лактамазу с повышенной активностью к  
264 цефалоспорином по сравнению с пенициллинами и мало чувствительную к  
265 ингибиторам бета-лактамаз, и ген *bla*<sub>OXA-23</sub>, ассоциированный с устойчивостью  
266 к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином узкого спектра действия,  
267 реже выявлялись среди участников, имеющих аллель T варианта rs2229207  
268 гена *IFNAR2*.

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

#### 273 4 Обсуждение

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

278 Частота встречаемости аллеля C варианта rs2257167 гена *IFNAR1* в  
279 исследуемой группе (0,135) была сопоставима с распространённостью  
280 данного аллеля среди жителей Европы (0,137) [7]. Частота аллеля C варианта  
281 rs2229207 гена *IFNAR2* составила 0,167, в то время как частота данного аллеля  
282 в западно-европейских странах, по данным базы ALFRED, колеблется от 0,040  
283 до 0,220. Обращает внимание, что в российских популяциях, доля аллеля C  
284 больше (0,220), чем в других европейских популяциях, где максимальная  
285 распространённость – 0,150. Для объяснения причин того, почему именно в  
286 российских популяциях сохранился этот аллель, а в европейских популяциях  
287 элиминировал, требуется проведение отдельного исследования с анализом  
288 разных популяций. Следует заметить, что в азиатских популяциях данный



289 аллель встречается значительно чаще – от 0,040 до 0,340. Распространённость  
290 аллеля С варианта rs1327474 гена *IFNGR1* среди участников исследования  
291 (0,325) была несколько ниже, чем в европейских популяциях, где частота  
292 встречаемости данного аллеля варьировала от 0,411 до 0,710. По данным базы  
293 ALFRED в российских популяциях распространённость данного аллеля также  
294 была несколько выше (0.480-0.658), чем в нашей выборке.

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

302       Ранее проведённые исследования показали, что полиморфизмы в  
303 структуре гена *IFNAR2* могут приводить к изменению конформации белка-  
304 рецептора, снижая чувствительность клеток к интерферонам I типа и тем  
305 самым увеличивая восприимчивость и тяжесть COVID-19, что  
306 подтверждается нашими данными [21]. Тяжесть COVID-19 тесно связана с  
307 подавлением и дисрегуляцией интерферонового ответа [15]. Интерфероны I  
308 типа играют критическую роль в патогенезе COVID-19 [8]. Сигнальный путь,  
309 запускаемый интерферонами I типа, играет решающую роль не только в  
310 противовирусной защите на ранних стадиях заболевания, но и в регуляции  
311 активации моноцитов и ограничении чрезмерной миграции нейтрофилов в  
312 очаг воспаления на фоне COVID-19 [28]. В целом полагают, что генетические  
313 и негенетические причины дефицита в системе интерферона могут быть  
314 причиной 15% жизнеугрожающих случаев COVID-19 [23].

315       Редкие полиморфные варианты генов системы интерферона человека,  
316 участвующих в распознавании вирусных инфекций, стимуляции выработки  
317 интерферона и передачи противовирусных сигналов, в том числе *IFNAR2*,

318 были связаны с развитием тяжёлого течения COVID-19 [23]. Однако  
319 опубликованных результатов исследований взаимосвязи COVID-19 с  
320 полиморфными вариантами *IFNAR1* (rs2257167) и *IFNGR1* (rs1327474) не  
321 найдено.

322 Среди участников исследования выявлена высокая распространённость  
323 генов резистентности к макролидам, что может быть обусловлено широким  
324 применением данного класса антибиотиков в период пандемии COVID-19. В  
325 течение первого года пандемии азитромицин назначался в качестве препарата  
326 для этиотропного лечения COVID-19, и только с февраля 2021 года его  
327 применение было ограничено тяжёлыми формами заболевания [2, 3].  
328 Резистентность к макролидам по гену *ermB* реже наблюдалась у участников,  
329 болевших COVID-19 манифестно (аллель Т варианта rs2229207 гена *IFNAR2*).  
330 Важно отметить, что частота обнаружения гена *ermB* была ниже у лиц с  
331 генотипом ТТ варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, которые несколько чаще  
332 болели COVID-19 манифестно в течение 12-15 месяцев пандемии (39,1%,  
333 44/111) в сравнении с генотипами ТС+СС (23,3%, 10/43) (табл. 1), но частота  
334 пневмонии при COVID-19 среди них была более низкой (24,1%, 21/87) в  
335 сравнении с другими генотипами данного варианта гена *IFNAR2* (41,7%, 10/24)  
336 (табл. 2). Однако уровень статистической значимости в частоте манифестных  
337 форм и пневмонии для данного генотипа (генотип ТТ варианта rs2229207 гена  
338 *IFNAR2*) превышает уровень 0,05. Ген *ermB* также реже выявлялся у лиц  
339 гаплотипом GСТТ, переболевших манифестно в период после 2021 года, когда  
340 азитромицин перестал использоваться в качестве этиотропной терапии на  
341 амбулаторном этапе.

342 Резистентность к нескольким классам антибиотиков чаще выявлялась  
343 среди лиц с гаплотипом ССТТ, ассоциированным с большей частотой  
344 манифестных форм, и участников, имеющих генотип ТТ варианта rs1327474  
345 гена *IFNGR1*. Более частое выявление пневмонии при COVID-19 среди  
346 участников с генотипом ТТ данного полиморфного варианта (38,1%, 16/42) в

347 сравнении с генотипами СС+СТ (21,7%, 15/69), вероятно, было сопряжено с  
348 более высокой частотой назначения антибактериальных препаратов данной  
349 группе пациентов, однако различия в частоте пневмонии не достигают уровня  
350 статистической значимости. Результаты исследований, проведённых другими  
351 авторами, показывают большее количество и разнообразие генов  
352 антибиотикорезистентности у реконвалесцентов COVID-19, получавших  
353 антибактериальную терапию [13]. Гены резистентности к бета-лактамам  
354 антибиотикам чаще выявлялись у лиц, переболевших COVID-19 с пневмонией  
355 и чаще получавших стационарное лечение (гаплотип GСТС), что также  
356 согласуется с результатами, опубликованными другими исследователями [13].

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

371 Сбор образцов для первого серологического обследования (через 12-15  
372 месяцев от начала пандемии) проводился в течение четырёх месяцев, с 24  
373 февраля по 30 июня 2021 года, в рамках третьего эпидемиологического  
374 популяционного исследования по выявлению факторов риска сердечно-  
375 сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ3). В

376 этот период количество случаев COVID-19 в Архангельске было относительно  
377 низким и варьировало от 51 до 149 случаев на 1 082 622 населения, но тем не  
378 менее отбор образцов в течение продолжительного периода времени мог  
379 привести к недооценке распространённости инфекции.

380 Генетические детерминанты восприимчивости к инфекции проявили  
381 себя в первые 12-15 месяцев пандемии, когда распространённость вакцинации  
382 против SARS-CoV-2 среди участников исследования была относительно  
383 низкой (9,8%, 30/305). При оценке взаимосвязей между изучаемыми  
384 полиморфными вариантами и манифестностью COVID-19 в течение 12-15  
385 месяцев пандемии вакцинированные участники (N=30) были отнесены к  
386 группе не болевших COVID-19. В виду высокой распространённости среди  
387 участников исследования серологических маркёров перенесённой инфекции  
388 (97,7%, 298/305, имели IgG к S2- и N-белкам SARS-CoV-2) при оценке  
389 изучаемых взаимосвязей за весь период наблюдения вакцинальный статус не  
390 учитывался, а разделение участников на группы проводилось на основании  
391 данных регистра переболевших COVID-19 с учётом результатов  
392 серологического исследования. Следует отметить, что точность определения  
393 серологического статуса к COVID-19 зависела от характеристик  
394 (чувствительность/специфичность) используемых тест-систем, что могло  
395 отразиться на полученных результатах. Кроме того, использование  
396 моновариантного анализа для изучения взаимосвязей полиморфных вариантов  
397 генов интерфероновых рецепторов с восприимчивостью, тяжестью COVID-19  
398 и носительству генов антибиотикорезистентности, не позволяло исключить  
399 влияния потенциальных конфаундеров (вмешивающихся факторов).

400 В исследуемой группе не было участников, перенесших COVID-19 в  
401 тяжёлой форме, следовательно, требуются дальнейшие исследования для  
402 изучения взаимосвязей однонуклеотидных вариантов генов интерфероновых  
403 рецепторов с тяжёлыми формами инфекции.

## 404 **5 Заключение**

405           Выявлены генетические детерминанты восприимчивости и  
406 манифестного течения (генотип СС варианта rs2257167 гена *IFNAR1*, аллель Т  
407 варианта rs2229207 гена *IFNAR2*, гаплотип ССТТ) и тяжести COVID-19  
408 (гаплотип GСТС).

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

**ТАБЛИЦЫ**

**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					Всего Total
	Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2			Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Participants who had not contracted COVID-19		Инфицированы SARS-CoV-2 Infected with SARS-CoV-2			Не болели COVID-19 <sup>3</sup> Subjects not contracted COVID-19		
	Симптоматическая форма COVI D-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVI D-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVI D-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVI D-19 <sup>2</sup>	p*	N (%) <sup>5</sup>	p**	Симптоматическая форма COVI D-19 <sup>1</sup> Symptomatic COVI D-19 <sup>1</sup>	Бессимптомная COVI D-19 <sup>2</sup> Asymptomatic COVI D-19 <sup>2</sup>	p*	N (%) <sup>5</sup>	p*	
N (%) <sup>4</sup>	N (%) <sup>4</sup>										N (%) <sup>4</sup>
<b>IFNAR1 - rs2257167</b>											
G	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 (100.0)
C	21 (46.7)	24 (53.3)		37 (45.1)		37 (46.2)	43 (53.8)		2 (2.4)		82 (100.0)
GG	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 (100.0)
GC+CC	16 (41.0)	23 (59.0)		35 (47.3)		32 (44.4)	40 (55.6)		2 (2.7)		74 (100.0)
CC	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 (100.0)
GG+GC	48 (32.7)	99 (67.5)		150 (50.5)		106 (36.6)	184 (63.4)		7 (2.4)		297 (100.0)
<b>IFNAR2 - rs2229207</b>											
T	93	156	0.037	259	0.206	192	304	0.100	12 (2.4)	0.8	508

	(37.3)	(62.7)		(51.0)		(38.7)	(61.3)			05	(100.0)
C	13 (22.8)	44 (77.2)		45 (44.1)		30 (30.0)	70 (70.0)		2 (2.0)		102 (100.0)
TT	44 (39.6)	67 (60.4)	0.064	116 (51.3)	0.387	87 (39.4)	134 (60.6)	0.200	5 (2.2)	0.5 79	226 (100.0)
TC+CC	10 (23.3)	33 (76.7)		36 (45.6)		24 (31.2)	53 (68.8)		2 (2.5)		79 (100.0)
CC	3 (21.4)	11 (78.6)	0.217	9 (39.1)	0.286	6 (26.1)	17 (73.9)	0.249	0 (0.0)	0.9 90	23 (100.0)
TT+TC	50 (36.0)	89 (64.0)		143 (50.7)		105 (38.2)	170 (61.8)		7 (2.5)		282 (100.0)
<b>IFNAR rs2257167 &amp; rs2229207</b>											
GGTT	30 (36.6)	52 (63.4)	0.587	91 (52.6)	0.269	62 (36.7)	107 (63.3)	0.818	4 (2.3)	0.6 46	173 (100.0)
GGTC	5 (23.8)	16 (76.2)	0.192	19 (45.7)	0.751	13 (33.3)	26 (66.7)	0.588	1 (2.5)	0.6 30	40 (100.0)
GGCC	2 (18.2)	9 (81.8)	0.197	7 (38.9)	0.338	4 (22.2)	14 (77.8)	0.133	0 (0.0)	0.6 50	18 (100.0)
GCTT	9 (39.1)	14 (60.9)	0.623	23 (50.0)	0.981	21 (46.7)	24 (53.3)	0.156	1 (2.2)	0.7 15	46 (100.0)
GCTC	2 (25.0)	6 (75.0)	0.433	8 (50.0)	0.907	5 (33.3)	10 (66.7)	0.748	1 (6.3)	0.3 17	16 (100.0)
GCCC	0 (0.0)	2 (100.0)	0.426	2 (50.0)	0.686	1 (25.0)	7 (75.0)	0.523	0 (0.0)	0.9 11	4 (100.0)
CCTT	4 (80.0)	1 (20.0)	0.049	2 (28.6)	0.227	4 (57.1)	3 (42.9)	0.236	0 (0.0)	0.8 49	7 (100.0)
CCTC	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
CCCC	1 (100.0)	0 (0.0)	0.346	0 (0.0)	0.318	1 (100.0)	0 (0.0)	0.372	0 (0.0)	0.9 77	1 (100.0)
<b>IFNGR1 - rs1327474</b>											
C	33 (34.0)	64 (66.0)	0.877	101 (51.0)	0.688	71 (36.6)	123 (63.4)	0.820	4 (2.0)	0.7 53	198 (100.0)
T	73 (34.9)	136 (65.1)		203 (49.3)		151 (37.6)	251 (62.4)		10 (2.4)		412 (100.0)
CC	1 (100.0)	0 (0.0)	0.346	4 (80.0)	0.183	2 (40.0)	3 (60.0)	0.615	0 (0.0)	0.9 90	5 (100.0)
CT+TT	52 (34.2)	100 (65.8)		148 (49.3)		109 (37.2)	184 (62.8)		7 (2.3)		300 (100.0)
TT	21 (36.8)	36 (63.2)	0.659	55 (49.1)	0.846	42 (38.5)	67 (61.5)	0.659	3 (2.7)	0.5 08	112 (100.0)
CC+CT	32 (33.3)	64 (66.7)		97 (50.3)		69 (36.5)	120 (63.5)		4 (2.1)		193 (100.0)

Всего	53 (34.6)	100 (65.4)		152 (49.8)		111 (37.2)	187 (62.8)		7 (2.3)		305 (100.0)
-------	--------------	---------------	--	---------------	--	---------------	---------------	--	---------	--	----------------

Примечание:

<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;

Note:

<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;

**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 <sup>1</sup> COVID-19 with pneumonia <sup>1</sup> N (%)	p*	Госпитализация с COVID-19 <sup>1</sup> Hospitalization with COVID-19 <sup>1</sup> N (%)	p*	Всего Total
<b><i>IFNAR1 - rs2257167</i></b>					
G	49 (26.5)	0.284	30 (16.2)	0.118	185 (100.0)
C	13 (35.1)		10 (27.0)		37 (100.0)
GG	21 (26.6)	0.620	11 (13.9)	0.078	79 (100.0)
GC+CC	10 (31.3)		9 (28.1)		32 (100.0)
CC	3 (60.0)	0.132	1 (20.0)	0.637	5 (100.0)
GG+GC	28 (26.4)		19 (17.9)		106 (100.0)
<b><i>IFNAR2 - rs2229207</i></b>					
T	50 (26.0)	0.113	32 (16.7)	0.185	192 (100.0)
C	12 (40.0)		8 (26.7)		30 (100.0)
TT	21 (24.1)	0.090	13 (14.9)	0.108	87 (100.0)
TC+CC	10 (41.7)		7 (29.2)		24 (100.0)
CC	2 (33.3)	0.538	1 (16.7)	0.705	6 (100.0)
TT+TC	29 (27.6)		19 (18.1)		105 (100.0)
<b><i>IFNAR rs2257167&amp; rs2229207</i></b>					
GGTT	16 (25.8)	0.363	8 (12.9)	0.115	62 (100.0)
GGTC	4 (30.8)	0.519	2 (15.4)	0.573	13 (100.0)
GGCC	1 (25.0)	0.689	1 (25.0)	0.554	4 (100.0)
GCTT	3 (14.3)	0.097	4 (19.0)	0.554	21 (100.0)

GCTC	4 (80.0)	0.021	4 (80.0)	0.004	5 (100.0)
GCCC	0 (0.0)	0.721	0 (0.0)	0.820	1 (100.0)
CCTT	2 (50.0)	0.311	1 (25.0)	0.554	4 (100.0)
CCTC	-	-	-	-	-
CCCC	1 (100.0)	0.279	0 (0.0)	0.820	1 (100.0)
<b><i>IFNGR1</i> - rs1327474</b>					
C	15 (21.1)	0.121	12 (16.9)	0.767	71 (100.0)
T	47 (31.1)		28 (18.5)		151 (100.0)
CC	0 (0.0)	0.518	1 (50.0)	0.329	2 (100.0)
CT+TT	31 (28.4)		19 (17.4)		109 (100.0)
TT	16 (38.1)	0.062	9 (21.4)	0.314	42 (100.0)
CC+CT	15 (21.7)		11 (15.9)		69 (100.0)
Всего	31 (27.9)		20 (18.0)		111 (100.0)

<sup>1</sup> по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;

\* Хи-квадрат Пирсона / точный критерий Фишера;

<sup>1</sup> 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 резистома 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 three classes of antibiotics, N(%)	
	<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>blaCT X-M. muna<sup>-</sup></i>	<i>blaOX A-10</i>	<i>blaDH A</i>	<i>blaOX A-23</i>	<i>blaND M</i>	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>		
<b>IFNAR1 - rs2257167</b>											
G	520 (98.5)	470 (89.0)	85 (16.0)	40 (7.6)	24 (4.5)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	67 (12.7)	23 (4.4)	528 (100.0)
C	80 (97.6)	68 (82.9)	15 (18.3)	8 (9.8)	6 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (18.3)	7 (8.5)	82 (100.0)
GG	228 (98.7)	208 (90.0)	36 (15.6)	17 (7.4)	10 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	29 (12.6)	10 (4.3)	231 (100.0)
GC/CC	72 (97.3)	61 (82.4)	14 (18.9)	7 (9.5)	5 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (16.2)	5 (6.8)	74 (100.0)
CC	8 (100.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)*	2 (25.0)	8 (100.0)
GG+GC	292 (98.3)	262 (88.2)	49 (16.5)	23 (7.7)	14 (4.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	38 (12.8)*	13 (4.4)	297 (100.0)
<b>IFNAR2 - rs2229207</b>											
T	498 (98.0)	439 (86.4)*	80 (15.7)	38 (7.5)	23 (4.5)*	0 (0.0)*	2 (0.4)	1 (0.2)	73 (14.4)	27 (5.3)	508 (100.0)
C	102 (100.0)	99 (97.1)*	20 (19.6)	10 (9.8)	10 (9.8)*	2 (2.0)*	0 (0.0)	1 (1.0)	9 (8.8)	3 (2.9)	102 (100.0)

TT	221 (97.8)	192 (85.0) *	33 (14.6)	17 (7.5)	10 (4.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	33 (14.6)	12 (5.3)	226 (100.0)
TC+CC	79 (100.0)	77 (97.5) *	17 (21.5)	7 (8.4)	5 (6.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (10.1)	3 (3.8)	79 (100.0)
CC	23 (100.0)	22 (95.7)	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	23 (100.0)
TT+TC	277 (98.2)	247 (87.6)	47 (16.7)	21 (7.4)	13 (4.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	40 (14.2)	15 (5.3)	282 (100.0)
<b>IFNAR rs2257167 &amp; rs2229207</b>											
GGTT	170 (98.3)	152 (87.9)	28 (16.2)	12 (6.9)	5 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	24 (13.9)	1 (2.2)	173 (100.0)
GGTC	40 (100.0)	39 (97.5) *	6 (15.0)	2 (5.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	40 (100.0)
GGCC	18 (100.0)	17 (94.4)	2 (11.1)	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	18 (100.0)
GCTT	44 (95.7)	34 (73.9) *	5 (10.9)	4 (8.7)	4 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)	2 (1.5)	46 (100.0)
GCTC	16 (100.0)	16 (100.0)	8 (50.0) *	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	2 (12.5)	16 (100.0)
GCCC	4 (100.0)	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)	4 (100.0)
CCTT	7 (100.0)	6 (85.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	2 (28.6)*	7 (100.0)
CCTC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CCCC	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
<b>IFNGR1 - rs1327474</b>											
C	197 (99.5)	174 (87.8)	27 (13.6)	15 (7.6)	7 (3.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	24 (12.1)	5 (2.5)	198 (100.0)
T	403 (97.8)	364 (88.3)	73 (17.7)	33 (8.0)	23 (5.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	58 (14.1)	25 (6.1)	412 (100.0)
CC	5 (100.0)	4 (80.0)	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 (100.0)

СТ+ТТ	295 (98.3)	265 (88.3)	50 (16.7)	24 (8.0)	15 (5.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	40 (13.3)	15 (5.0)	300 (100.0)
ТТ	108 (96.4)	99 (88.4)	23 (20.5)	9 (8.0)	8 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	18 (16.1)	10 (8.9)*	112 (100.0)
СС+СТ	192 (99.5)	170 (88.1)	27 (14.0)	15 (7.8)	7 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	23 (11.9)	5 (2.6)*	193 (100.0)
Всего	300	269	50	24	15	1	1	1	41	15	305 (100.0)

**Примечания:**

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

**Notes:**

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

**РИСУНКИ**

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

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

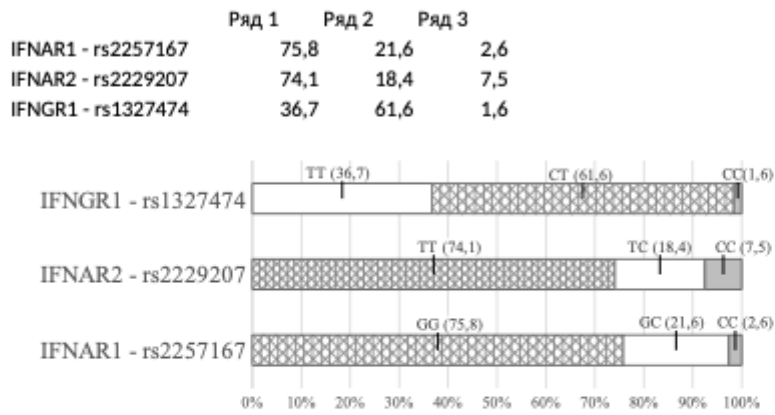
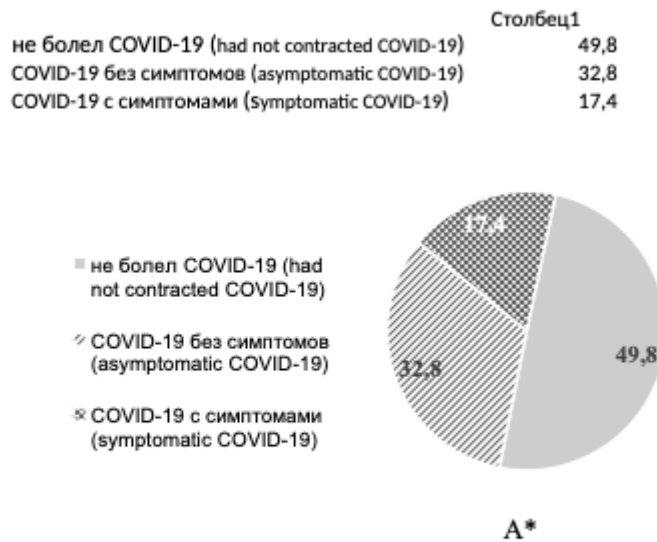


Рис. 1. Генотипы участников по полиморфным вариантам генов интерфероновых рецепторов.  
Fig. 1. Genotypes of participants based on polymorphic variants of interferon receptor genes.

**Рисунок 2А.** 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 2A.** Percentage of COVID-19 participants with and without symptoms 12-15 months (A) and 2.5 years after the onset of the pandemic (Б).



\* вакцинированные против SARS-CoV-2 отнесены к категории не болевших COVID-19  
\* vaccinated against SARS-CoV-2 are classified as those who had not contracted COVID-19

**Рис. 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).

Fig. 2. Proportion of participants who had COVID-19 with and without symptoms within 12-15 months from the start of the pandemic (A) and within 2.5 years from the start of the pandemic (B).

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

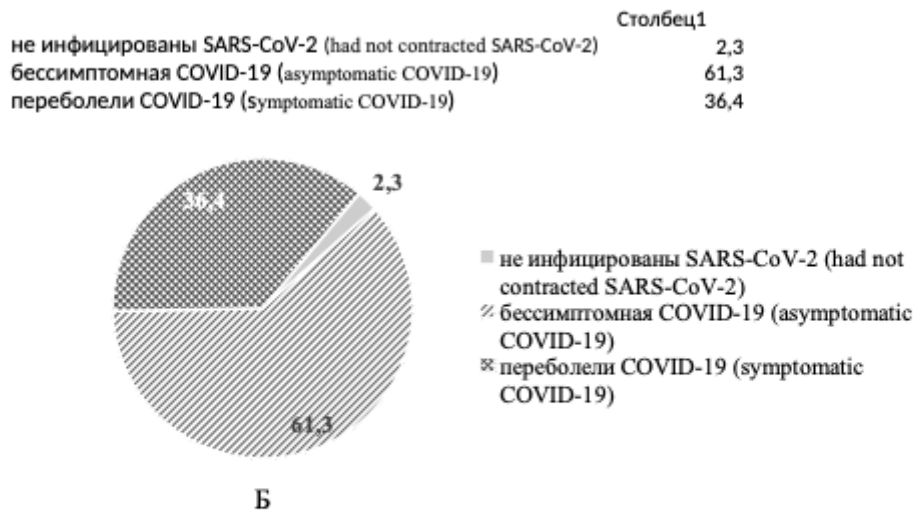


Рис. 2. Доли участников, переболевших COVID-19 с симптомами и без симптомов в течение 12-15 месяцев от начала пандемии (А) и в течение 2,5 лет от начала пандемии (Б).

Fig. 2. Proportion of participants who had COVID-19 with and without symptoms within 12-15 months from the start of the pandemic (A) and within 2.5 years from the start of the pandemic (B).

**Примечания:** \* вакцинированные против SARS-CoV-2 отнесены к категории не болевших COVID-19.

**Notes:** \* vaccinated subjects against SARS-CoV-2 are classified as not contracted COVID-19.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Кригер Екатерина Анатольевна** – кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник международного центра научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета;

адрес: 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

телефон: 8(950)963-57-11;

ORCID: 0000-0001-5179-5737;

e-mail: kate-krieger@mail.ru

**Krieger E. A.** – candidate of medical science, associate professor, research fellow of the International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, associate professor of the department of infectious diseases, Northern State Medical University;

address: 163069, Arkhangelsk, Troitskiy, 51;

telephone: 8(950)963-57-11;

ORCID: 0000-0001-5179-5737;

e-mail: kate-krieger@mail.ru

**Блок 2. Информация об авторах**

**Самодова Ольга Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета;

адрес: 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

телефон: 8(911)563-00-65;

ORCID: 0000-0002-6730-6843;

e-mail: ovsamodova@mail.ru

**Samodova Olga Viktorovna** – doctor of medical science, professor, Head of the department of infectious diseases, Northern State Medical University;

address: 163069, Arkhangelsk, Troitskiy, 51;

telephone: 8(911)563-00-65;

ORCID: 0000-0002-6730-6843;

e-mail: ovsamodova@mail.ru

**Свитич Оксана Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 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;

адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а;

телефон: 8(495)917-49-00;

ORCID: 0000-0003-1757-8389;

e-mail: svitichoa@yandex.ru

**Svitich Oksana Anatolievna** – doctor of medical science, professor of RAS, corresponding member of RAS, chief of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, professor of The Department of microbiology, virology and immunology, Erisman Institute of Public Health (and Healthcare Management), Sechenov University;

address: 105064, Moscow, Malyy Kazennyy Pereulok, 5A;

telephone: 8(495)917-49-00;

ORCID: 0000-0003-1757-8389;

e-mail: svitichoa@yandex.ru

**Самойликов Роман Владимирович** – научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

адрес: 115088, Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 1;

телефон: 8(926) 594-83-97;

ORCID: 0000-0001-6405-1390;

e-mail: roma\_sam78@mail.ru

**Samoilikov Roman Vladimirovich** – research fellow of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera;

address: 115088, Moscow, 1-Ya Dubrovskaya Ulitsa, 15, b. 1;

telephone: 8(926)594-83-97;

ORCID: 0000-0001-6405-1390;

e-mail: roma\_sam78@mail.ru

**Меремьянина Екатерина Андреевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

адрес: 115088, Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 1;

телефон: 8(926)184-14-89;

ORCID: 0000-0003-4334-1473;

ekaterina@meremianina.ru

**Meremianina Ekaterina Andreevna** – candidate of medical science, research fellow of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Senior Lecturer at the Department of Virology FSBEI FPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" MOH Russia;

address: 115088, Moscow, 1-Ya Dubrovskaya Ulitsa, 15, b. 1;

telephphone: 8(926)184-14-89;

ORCID: 0000-0003-4334-1473;

e-mail: ekaterina@meremianina.ru

**Иванова Людмила Владиславовна** – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета;

адрес: 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

телефон: 8(999)168-22-33;

ORCID: 0000-0001-7682-4821;

e-mail: ivanova.liudmila.v@gmail.com

**Ivanova Lyudmila Vladislavovna** – clinical resident of the department of infectious diseases, Northern State Medical University;

address: 163069, Arkhangelsk, Troitskiy, 51;

telephone: 8(999)168-22-33;

ORCID: 0000-0001-7682-4821;

e-mail: ivanova.liudmila.v@gmail.com

**Бебякова Наталья Александровна** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета;

адрес: 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

телефон: 8(921)246-09-17;

ORCID: 0000-00029346-1898;

e-mail: nbebyakova@mail.ru

**Bebyakova N. A.** – doctor of biology science, professor, Head of the department of medical biology and genetic, Northern State Medical University;

address: 163069, Arkhangelsk, Troitskiy, 51;

telephone +7 (921) 246-09-17;

ORCID: 0000-00029346-1898;

e-mail: nbebyakova@mail.ru



**Ильина Елена Николаевна** – доктор биологических наук, член-корр РАН, главный научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, заведующий лабораторией математической биологии и биоинформатики;

адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 18;

телефон: 8(495)332-01-01 доб. 103;

ORCID: 0000-0003-0130-5079;

e-mail: [ilinaen@sysbiomed.ru](mailto:ilinaen@sysbiomed.ru)

**Ilina Elena Nikolayevna** – doctor of biology science, corresponding member of RAS, chief scientist of Research Institute for Systems Biology and Medicine, head of laboratory for mathematical biology and bioinformatics;

address: 117246, Moscow, Nauchnyi proezd, 18;

telephone: 8(495)332-01-01 add 103;

ORCID: 0000-0003-0130-5079;

e-mail: [ilinaen@sysbiomed.ru](mailto:ilinaen@sysbiomed.ru)

**Павленко Александр Владимирович** – научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора;

адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 18;

телефон: 8(495)332-01-01 доб. 149;

ORCID: 0000-0002-9549-0289;

e-mail: [pavav@mail.ru](mailto:pavav@mail.ru)

**Pavlenko Alexander Vladimirovich** – researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine;

address: 117246, Moscow, Nauchnyi proezd, 18;

telephone: 8(495)332-01-01 add 149;

ORCID: 0000-0002-9549-0289;

e-mail: [pavav@mail.ru](mailto:pavav@mail.ru)

**Есин Юрий Игоревич** – студент, НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора;

адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 18;

телефон: 8(495)332-01-01 доб. 127;

e-mail: [iu.esin2015@yandex.ru](mailto:iu.esin2015@yandex.ru)

**Esin Yuriy Igorivich** – Esin Yuriy Igorivich, student, Research Institute for Systems Biology and Medicine;

address: 117246, Moscow, Nauchnyi proezd, 18;

telephone: 8(495)332-01-01 add 127;

e-mail: [iu.esin2015@yandex.ru](mailto:iu.esin2015@yandex.ru)

**Архипова Анна Леонидовна** – младший научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора;

адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 18;

телефон: 8(495)332-01-01 доб. 127;

ORCID: 0000-0002-8835-6671;

e-mail: [kamfora3@gmail.com](mailto:kamfora3@gmail.com)

**Arkhipova Anna Leonidovna** – junior researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine;

address: 117246, Moscow, Nauchnyi proezd, 18;

telephone: 8(495)332-01-01 add 127;

ORCID: 0000-0002-8835-6671;

e-mail: [iu.esin2015@yandex.ru](mailto:iu.esin2015@yandex.ru)

**Ковальчук Светлана Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора

адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 18;

телефон: 8(495)332-01-01 доб. 126;

ORCID: 0000-0002-5029-0750;

e-mail: [s.n.kovalchuk@mail.ru](mailto:s.n.kovalchuk@mail.ru)

**Kovalchuk Svetlana Nikolaevna** – candidate of sciences in biology, senior researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine;

address: 117246, Moscow, Nauchnyi proezd, 18;

telephone: 8(495)332-01-01 add 126;

ORCID: 0000-0002-5029-0750;

e-mail: [s.n.kovalchuk@mail.ru](mailto:s.n.kovalchuk@mail.ru)

**Кудрявцев Александр Валерьевич** – Ph.D, заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета;

адрес: 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

телефон: 8(921)721-21-25;

ORCID: 0000-0001-8902-8947;

e-mail: [alex.v.kudryavtsev@yandex.ru](mailto:alex.v.kudryavtsev@yandex.ru)

**Kudryavtsev Alexander Valerievich** – Ph.D, head of the International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University;

address: 163069, Arkhangelsk, Troitskiy, 51;

telephone: 8(921)721-21-25;

ORCID: 0000-0001-8902-8947;

e-mail: [alex.v.kudryavtsev@yandex.ru](mailto:alex.v.kudryavtsev@yandex.ru)

### **Блок 3. Метаданные статьи**

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

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

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ COVID-19

GENETIC MARKERS OF COVID-19 SEVERITY

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

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

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – N, количество таблиц – 3, количество рисунков – 3.

20.11.2023

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

<b>Порядковый номер ссылки</b>	<b>Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные</b>	<b>ФИО, название публикации и источника на английском</b>	<b>Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI</b>
1	Гущин В.А., Почтовый А.А., Кустова Д.Д., Огаркова Д.А., Клейменов Д.А., Семенов 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. doi: 10.36233/0372-9311-375	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 // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. - 2023. - Vol. 100. - N. 4. - P. 267-284. doi: 10.36233/0372-9311-375	<a href="https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/4890">https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/4890</a> [doi: 10.36233/0372-9311-375]

2	Камкин, Е.Г. [и др.]. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Москва: 2020 (версия 6-9).	Kamkin, E.G. [and others]. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow: 2020 (versions 6-9).	<a href="https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf">https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf</a>
3	Камкин, Е.Г. [и др.]. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Москва: 2021 (версия 10 от 8.02.2021).	Kamkin, E.G. [and others]. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow: 2020 (version 10 from 8.02.2021).	<a href="https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/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.pdf">https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/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.pdf</a>

			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-	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., Ilina E.N. Prevalence of antibiotic resistance genes in resistome of adult residents of Arkhangelsk with regard to the severity of COVID-19. <i>Journal Infectology</i> . 2023;15(3):92-109. (In Russ.)	<a href="https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1547/1091">https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1547/1091</a> [ <a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109</a> ]

	<p>19. <i>Журнал инфектологии.</i> 2023;15(3):92-109. <a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109</a></p>	<p><a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-92-109</a></p>	
5	<p>Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. ИНТЕРФЕРОН-<math>\gamma</math>: БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА. <i>Журнал инфектологии.</i> 2015;7(4):10-22.</p>	<p>Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. Interferon-<math>\gamma</math>: biological function and application for study of cellular immune response. <i>Journal Infectology.</i> 2015;7(4):10-22. (In Russ.) <a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22</a></p>	<p><a href="https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/438">https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/438</a> [<a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22</a>]</p>



	<a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22</a>	7-4-10-22	
6	<p>Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ COVID-19. <i>Фармация и фармакология</i>. 2021;9(3):174-184. <a href="https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184">https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184</a></p>	<p>Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Yu.V. GENETIC PREDICTORS OF SEVERITY AND EFFICACY OF COVID-19 PHARMACOTHERAPY. <i>Pharmacy &amp; Pharmacology</i>. 2021;9(3):174-184. <a href="https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184">https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184</a></p>	<p><a href="https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/859">https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/859</a> [<a href="https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184">https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184</a>]</p>

7	ALFRED: The Allele Frequency Net Database: [электронный ресурс]. URL: <a href="http://allelefrequencies.net">http://allelefrequencies.net</a> (дата обращения: 10.10.2023).	-	ALFRED: The Allele Frequency Net Database: [электронный ресурс]. URL: <a href="http://allelefrequencies.net">http://allelefrequencies.net</a>
8	Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, Sompallae R, McCray PB Jr, Meyerholz DK, Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J Clin Invest. 2019 Jul 29; 129(9):3625-3639. doi: 10.1172/JCI126363. PMID: 31355779;	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355779/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355779/</a> [DOI: 10.1172/JCI126363]

	PMCID: PMC6715373.		
9	Crits-Christoph A, Hallowell HA, Koutouvalis K, Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome. Gut Microbes. 2022 Jan-Dec; 14(1):2055944. doi: 10.1080/19490976.2022.2055944. PMID: 35332832; PMCID: PMC8959533.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332832/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332832/</a> [DOI: 10.1080/19490976.2022.2055944]

10	<p>Fricke-Galindo I, Martínez-Morales A, Chávez-Galán L, Ocaña-Guzmán R, Buendía-Roldán I, Pérez-Rubio G, Hernández-Zenteno RJ, Verónica-Aguilar A, Alarcón-Dionet A, Aguilar-Duran H, Gutiérrez-Pérez IA, Zaragoza-García O, Alanis-Ponce J, Camarena A, Bautista-Becerril B, Nava-Quiroz KJ, Mejía M, Guzmán-Guzmán IP, Falfán-Valencia R.</p> <p>IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. Front Immunol. 2022 Jul 29; 13:949413. doi: 10.3389/fimmu.2022.949413. PMID: 35967349; PMCID: PMC9374460.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967349/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967349/</a> [DOI: 10.3389/fimmu.2022.949413]</p>
----	---	---	---

11	Fuchs SY. Hope and fear for interferon: the receptor-centric outlook on the future of interferon therapy. J Interferon Cytokine Res. 2013 Apr; 33(4):211-25. doi: 10.1089/jir.2012.0117. PMID: 23570388; PMCID: PMC3624693.	-	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624693/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624693/</a> [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 <i>IFNGR1</i> and <i>IFNG</i> genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population. Oncotarget. 2017 Sep 30; 8(58):98417-98425. doi: 10.18632/oncotarget.21413. PMID: 29228700; PMCID: PMC5716740.	-	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716740/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716740/</a> [doi: 10.18632/oncotarget.21413]

13	<p>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. <i>Int J Hyg Environ Health</i>. 2022 Mar; 240:113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34915282; PMCID: PMC8664710.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915282/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915282/</a> [DOI: 10.1016/j.ijheh.2021.113882]</p>
14	<p>Karkhane M, Mohebbi SR, Sharifian A, Ghaemi A, Asadzadeh Aghdaei H, Zali MR. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A&gt;G) and chronic hepatitis C virus infection. <i>Gastroenterol Hepatol Bed Bench</i>. 2019 Winter;12(1):46-51. PMID: 30949319; PMCID: PMC6441488.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949319/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949319/</a></p>

15	Kim, NE., Song, YJ. Coordinated regulation of interferon and inflammasome signaling pathways by SARS-CoV-2 proteins. <i>J Microbiol.</i> <b>60</b> , 300–307 (2022). <a href="https://doi.org/10.1007/s12275-022-1502-8">https://doi.org/10.1007/s12275-022-1502-8</a>	-	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s12275-022-1502-8">https://link.springer.com/article/10.1007/s12275-022-1502-8</a> [DOI 10.1007/s12275-022-1502-8]
16	Marchetti M, Monier MN, 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. <i>Mol Biol Cell.</i> 2006 Jul; 17(7):2896-909. doi: 10.1091/mbc.e06-01-0076. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16624862; PMCID: PMC1483027.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624862/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624862/</a> [DOI: 10.1091/mbc.e06-01-0076]

17	National Human Genome Research Institute: [электронный ресурс]. URL: <a href="https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism">https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism</a> (дата обращения 07.09.2023)	-	National Human Genome Research Institute: [электронный ресурс]. URL: <a href="https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism">https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism</a>
18	Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Nat Rev Immunol. 2005 May; 5(5):375-86. doi: 10.1038/nri1604. PMID: 15864272.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864272/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864272/</a> [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	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603211/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603211/</a> [DOI: 10.3389/fimmu.2022.8



	Immunol. 2022 May 4; 13:848582. doi: 10.3389/fimmu.2022.848582. PMID: 35603211; PMCID: PMC9114812.		48582]
20	Samuel CE. Interferon at the crossroads of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. J Biol Chem. 2023 Aug; 299(8):104960. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104960. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37364688; PMCID: PMC10290182.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364688/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364688/</a> [DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104960]

21	Schmiedel BJ, Rocha J, Gonzalez-Colin C, Bhattacharyya S, Madrigal A, Ottensmeier CH, 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 Nov 19; 12(1):6760. doi: 10.1038/s41467-021-26888-3. PMID: 34799557; PMCID: PMC8604964.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799557/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799557/</a> [DOI: 10.1038/s41467-021-26888-3]
22	Song le H, Xuan NT, Toan NL, Binh VQ, Boldt AB, Kremsner PG, Kun JF. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection. Eur Cytokine Netw. 2008 Dec; 19(4):204-10. doi: 10.1684/ecn.2008.0137. PMID: 19103527.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19103527/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19103527/</a> [DOI: 10.1684/ecn.2008.0137]

23	<p>Stertz S, Hale BG. Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections. Trends Microbiol. 2021 Nov; 29(11):973-982. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.001. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757684; PMCID: PMC7980109.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757684/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757684/</a> [DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.001]</p>
24	<p>The 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. // European Journal of Human Genetics. – 2020. – No.28. – P. 715–718. DOI: 0.1038/s41431-020-0636-6.</p>	-	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404885/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404885/</a> [DOI: 10.1038/s41431-020-0636-6]</p>

25	Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, Augustin Y, Kremsner PG, Krishna S, Meyer CG. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. EBioMedicine. 2021 Oct; 72:103629. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34655949; PMCID: PMC8512556.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655949/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655949/</a> [DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103629]
----	--	---	---

26	Welzel TM, Morgan TR, Bonkovsky HL, Naishadham D, Pfeiffer RM, Wright EC, Hutchinson AA, Crenshaw AT, Bashirova A, Carrington M, Dotrang M, Sterling RK, Lindsay KL, Fontana RJ, Lee WM, Di Bisceglie AM, Ghany MG, Gretch DR, Chanock SJ, Chung RT, O'Brien TR; 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. <i>Hepatology</i> . 2009 Jun; 49(6):1847-58. doi: 10.1002/hep.22877. PMID: 19434718; PMCID: PMC2692559.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434718/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434718/</a> [DOI: 10.1002/hep.22877]
----	--	---	---

27	Xia C, Wolf JJ, Sun C, Xu M, Studstill CJ, 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 Mar 17; 94(7):e01572-19. doi: 10.1128/JVI.01572-19. PMID: 31915279; PMCID: PMC7081902.	-	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081902/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081902/</a> [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 Feb 18; 12:631226. doi: 10.3389/fimmu.2021.631226. PMID: 33679778; PMCID: PMC7930228.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679778/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679778/</a> [DOI: 10.3389/fimmu.2021.631226]

29	Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? J Med Virol. 2021 Jan; 93(1):323-335. doi: 10.1002/jmv.26294. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32648973; PMCID: PMC7405144.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648973/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648973/</a> [DOI: 10.1002/jmv.26294]
----	--	---	---