



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРФЕРОНОВ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ГРИППУ И ЧАСТОТУ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С УЧЁТОМ ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСА

Е.А. Кригер¹, О.В. Самодова¹, О.А. Свитич², Р.В. Самойликов², Е.А. Меремьянина², Л.Л. Шагров¹, Ю.М. Звездаина¹, А.В. Кудрявцев¹

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

The impact of interferon receptor gene polymorphisms on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections, taking into account vaccination status

E.A. Krieger¹, O.V. Samodova¹, O.A. Svitich², R.V. Samoilkov², E.A. Meremianina², L.L. Shagrov¹, Yu.M. Zvezdina¹, A.V. Kudryavtsev¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов определяют чувствительность клеток к интерферонам и выраженность противовирусного иммунитета.

Цель: оценка влияния полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями с учётом вакцинального статуса.

Методы. Проведено поперечное исследование с участием взрослых жителей Архангельска, не прививающихся против гриппа ($N=156$) и прививающихся ежегодно ($N=70$). Процедура исследования включала опрос, оценку концентрации иммуноглобулинов G к вирусу гриппа А и определение отдельных полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов.

Результаты. Среди прививающихся против гриппа ежегодно доля серопозитивных была выше (70,0%), чем среди непривитых (53,8%). У непривитых лиц с генотипом ТТ полиморфного маркера rs2229207 гена IFNAR2 чаще определялись специфические иммуноглобулины класса G к гриппу А. Доля лиц, болеющих острыми респираторными инфекциями более 2 раз в год, среди участников, прививающихся против гриппа ежегодно, составила 21,4%, а среди непривитых участников – 32,7%. У лиц с гаплотипом GGTC (rs2257167 IFNAR1 + rs2229207 IFNAR2), прививающихся против гриппа ежегодно, риски частых ОРВИ были в 4 раза выше в сравнении с обладателями других гаплотипов.

Заключение. Выявленные взаимосвязи между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов, гуморальным иммунитетом к гриппу и частотой респираторных вирусных инфекций могут быть использованы для определения групп риска и разработки персонализированного подхода к профилактике.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, полиморфные варианты, интерфероновые рецепторы, генетические маркеры.

Abstract

Introduction. Polymorphic variants of interferon receptor genes determine cell sensitivity to interferons and the antiviral immune response.

The study aimed to assess the impact of polymorphic variants of interferon receptor genes on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections, taking into account vaccination status.

Methods. We conducted a cross-sectional study involving adult residents of Arkhangelsk who do not receive vaccination against influenza, $N=156$, and those who receive vaccination annually, $N=70$. The research procedure included a survey, assessment of concentration of immunoglobulin G to influenza A virus and determination of specific polymorphic variants of interferon receptor genes.

Results. Among those receiving vaccination annually, the proportion of seropositive individuals was higher (70,0%) compared to the non-vaccinated group (53,8%). In non-vaccinated individuals with the TT genotype of the polymorphic marker rs2229207 in the IFNAR2 gene, specific immunoglobulins G to influenza A virus were determined more frequently. The proportion of participants receiving annual influenza vaccination who experienced acute respiratory viral infections more than twice a year was 21,4%, while this proportion in non-vaccinated individuals was 32,7%. Among those vaccinated against influenza annually, the odds of frequent acute respiratory viral infections were four times higher in individuals with the GGTC haplotype (rs2257167 IFNAR1 + rs2229207 IFNAR2) compared to other haplotypes.

Conclusion. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections can be used to identify risk groups and for the development of personalized approaches for the specific prevention of viral infections.

Key words: vaccination, influenza, single nucleotide variants, interferon receptors, genetic markers.

Введение

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечено значительное уменьшение циркуляции вирусов гриппа и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [1]. Вероятными причинами изменения эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ были ограничительные мероприятия (социальное дистанцирование, введение карантина, обязательное ношение медицинских масок и перчаток, использование антисептических растворов); кроме того, по мнению исследователей, не исключается гипотеза феномена вирусной интерференции, при котором инфицирование SARS-CoV-2 стимулировало продукцию интерферонов и других цитокинов, обеспечивающих защиту от инфицирования другими респираторными вирусами, а также межвидовая конкуренция вирусов за рецепторы, необходимые для проникновения в клетку [1–3]. Снижение естественного популяционного иммунитета в период пандемии COVID-19 привело к четырёхкратному увеличению заболеваемости гриппом в 2022 г. [4], хотя охват населения вакцинацией против гриппа в 2022 г. был выше показателя за 2021 г. на 12,2% и составил 52,8% [4]. Среди циркулирующих штаммов доминировал вирус A(H1N1) pdm09, также регистрировались случаи гриппа, вызванного вирусом A(H3N2) и B (линия Виктория) [4].

Состав вакцин против гриппа обновляется ежегодно из-за постоянной дрейфовой антигенной изменчивости циркулирующего возбудителя. Штаммоспецифическая устойчивость к инфицированию гомологичным вирусом сохраняется около года после вакцинации, в течение сезонной активности вируса гриппа, обеспечивая защиту от тяжёлого течения, развития осложнений и летального исхода [5–7].

Согласно Национальному календарю профилактических прививок России, ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется взрослым, относящимся к группам риска тяжёлого течения инфекции (беременные женщины, люди старше 60 лет, лица с хроническими заболеваниями лёгких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, ожирением) и группам профессионального риска (медицинские работники, педагоги, работники сферы торговли и транспорта) [8].

Выраженность гуморального иммунитета к гриппу зависит от многих факторов, таких как пол, возраст, состояние здоровья, включая иммунологические и генетические детерминанты, определяющие способность организма отвечать инфекционным процессом на внедрение возбудителя (восприимчивость) и выраженность им-

мунного ответа на инфекцию или вакцинацию [9, 10]. Половые различия в восприимчивости к инфекциям и иммунном ответе обусловлены различиями в экспрессии генов, локализованных в X-хромосоме, а также влиянием половых гормонов [11]. В пожилом возрасте, особенно при наличии ожирения, восприимчивость к гриппу увеличивается, а выраженность гуморального иммунного ответа на вакцинацию снижается, что отчасти обусловлено наличием у пожилых людей подострого системного воспаления [9]. Кроме того, возможной причиной является иммуносенescенция – совокупное влияние старения на иммунную функцию, на все типы клеток на всех уровнях иммунного ответа, приводящее к нарушению врожденных и адаптивных иммунных реакций на инфекции и ослабление реакции иммунитета на вакцины [12, 13]. Вне зависимости от вакцинального статуса люди с ожирением в два раза чаще болеют гриппом и более тяжело переносят инфекцию в сравнении с людьми с нормальным весом [14]. Более 90% летальных исходов от гриппа приходится на возраст старше 65 лет [15].

Среди иммунологических факторов ключевую роль в противовирусном иммунном ответе играют интерфероны (ИНФ) и их специфические рецепторы, определяющие восприимчивость к инфекциям, в том числе к гриппу. ИНФ I типа вырабатываются в первые сутки после проникновения вирусных частиц в организм, напрямую индуцируя противовирусный ответ в инфицированных и соседних с ними клетках через активацию молекул, препятствующих репликации вируса [16]. Свои функции ИНФ I типа реализуют путем связывания с рецептором ИНФ I типа (IFNAR), который состоит из двух субъединиц: IFNAR1 и IFNAR2. Согласно исследованиям, проведённым на животных, IFNAR2 имеет решающее значение в обеспечении противовирусного иммунитета [17]. ИНФ II типа, или ИНФ- γ , играет важную роль в запуске противовирусного иммунного ответа путём активации врожденных и адаптивных иммунных реакций, а также продукции широкого спектра молекул с антимикробным профилем, включая провоспалительные цитокины [18].

Полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов, характеризующиеся вариацией нуклеотидной последовательности ДНК, приводят к изменению аминокислотной последовательности, функциональной активности или экспрессии кодируемого белка-рецептора, что, вероятно, оказывает влияние на восприимчивость к инфекции и иммунный ответ. Проведённые ранее исследования выявили взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и восприимчивостью к некоторым вирусным инфекциям (энтеровирусная, респираторно-

синцитиальная инфекция, гепатит В), тяжестью COVID-19, выраженностью гуморального иммунного ответа на вакцинацию против кори и краснухи [19–23]. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и гуморальным иммунитетом к гриппу, как и восприимчивостью к ОРВИ, ранее не изучалась.

Цель исследования — учитывая актуальность изучения генетических детерминант, определяющих предрасположенность или устойчивость к вирусным инфекциям, оценить влияние полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту ОРВИ с учётом вакцинального статуса.

Материалы и методы исследования

В октябре — ноябре 2022 г. проведено поперечное исследование с участием 267 взрослых жителей Архангельска, отобранных случайным образом из числа участников популяционного исследования «Узнай своё сердце», проведённого в 2015–2017 гг. [24]. Процедура исследования включала опрос и забор крови для определения концентрации иммуноглобулинов G (IgG) к вирусу гриппа А и исследование полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов. Все участники подписали информированное согласие и прошли опрос, включающий сбор информации о социально-демографических характеристиках (пол, возраст, образование, занятость), образе жизни (курение, употребление алкоголя), хронических заболеваниях (артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), заболевания печени и почек, онкологические заболевания), частоте ОРВИ (количество ОРВИ в год), регулярности вакцинации против гриппа (никогда/ежегодно/1 раз в 2–3 года и реже). По результатам опроса участники были разделены на две группы: не прививающиеся против гриппа (отказ от вакцинации) ($N=156$) и прививающиеся ежегодно ($N=70$). Участники, прививающиеся против гриппа нерегулярно (1 раз в 2–3 года и реже) ($N=41$), были исключены из исследования.

Определение концентрации IgG к вирусу гриппа А проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора Multiskan FC (Thermo Scientific, США) и набора реагентов ИФА-Грипп А-IgG («ЭКОлаб», Россия). Для интерпретации результатов исследования, согласно инструкции, рассчитывали индекс позитивности с учетом оптической плотности образцов. Исследуемые образцы учитывались как положительные при индексе позитивности боль-

ше 1,1. Показатели в диапазоне 0,9 до 1,1 расценивали как сомнительный результат. Образцы с индексом позитивности менее 0,9 интерпретировали как отрицательные. Участники с положительными результатами обследования отнесены к группе серопозитивных к гриппу А; участники с сомнительными и отрицательными результатами — к группе серонегативных. Серопозитивный статус у не привитых против гриппа участников расценивался как иммунитет, приобретённый в результате перенесённой инфекции.

Для проведения иммуногенетических исследований образцы сыворотки и цельной крови участников были транспортированы в Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва) в криоконтейнерах на сухом льду, с поддержанием температурного режима на уровне не выше -50°C . Выделение нуклеиновых кислот для проведения генетических исследований проводили с использованием наборов для выделения «РИБО-сорб» («ИнтерЛабСервис», Россия). Исследования полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов (*IFNAR1* — rs2257167, *IFNAR2* — rs2229207, *IFNGR1* — rs1327474) проводились на амплификаторе DTrime 5 («ДНК-технологии», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реактивов, праймеров и зондов производства компании «Syntol», Россия.

При проведении статистического анализа данных нормальность распределения количественных признаков определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) — Me (Q1; Q3). Качественные признаки представлены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязей между полиморфными вариантами (аллели, генотипы, гаплотипы) генов интерфероновых рецепторов и изучаемыми исходами (серопозитивный статус к гриппу А, частота ОРВИ ≥ 2 р/год) рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). ОШ показывает, во сколько раз шансы изучаемого исхода в группах с определёнными иммуногенетическими характеристиками выше или ниже шансов в группе сравнения. ОШ, равное 1, означает отсутствие разницы в шансах между двумя группами. ОШ больше 1 указывает на более высокие шансы исхода в группе с определёнными иммуногенетическими характеристиками в сравнении с референтной группой. При ОШ меньше 1 шансы исхода в изучаемой группе ниже, чем в группе сравнения.

Исследование было одобрено комитетом по этике Северного государственного медицинского

университета (№ 01/04-22 от 29.04.2022, №07/09-2022 от 28.09.2022, №06/09-23 от 27.09.23).

Результаты исследования

В исследование включено 226 человек, 62,8% — женского пола. Возраст участников исследования варьировал от 42 до 76 лет. Медиана возраста — 60 (52; 67) лет. Группы участников, не прививаю-

щихся против гриппа и прививающихся ежегодно, не отличались по полу, возрасту, уровню образования и занятости (табл. 1). Среди прививающихся ежегодно была выше доля лиц, имеющих артериальную гипертензию, сахарный диабет, бронхиальную астму, ХОБЛ. Процент курящих был выше в группе не прививающихся против гриппа.

Таблица 1

Характеристика групп, не прививающихся против гриппа и прививающихся ежегодно, N=226

Характеристики	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>Пол</i>				
Мужской	84 (37,2)	57 (36,5)	27 (38,6)	0,770
Женский	142 (62,8)	99 (63,5)	43 (61,4)	
<i>Возраст</i>				
40 — 49 лет	40 (17,7)	32 (20,5)	8 (11,4)	0,154
50 — 59 лет	71 (31,4)	48 (30,8)	23 (32,9)	
60 — 69 лет	73 (32,3)	52 (33,3)	21 (30,0)	
70 — 76 лет	42 (18,6)	24 (15,4)	18 (25,7)	
<i>Высшее образование</i>				
Нет	116 (51,3)	79 (50,6)	37 (52,9)	0,758
Да	110 (48,7)	77 (49,4)	33 (47,1)	
<i>Занятость</i>				
Не работает/на пенсии	94 (41,6)	66 (42,3)	28 (40,0)	0,745
Трудоустроен	132 (58,4)	90 (57,7)	42 (60,0)	
<i>Курение</i>				
Не курит	200 (88,5)	132 (84,6)	68 (97,1)	0,003
Курит	26 (11,5)	24 (15,4)	2 (2,9)	
<i>Употребление алкоголя</i>				
Не употребляет	74 (32,7)	51 (32,7)	23 (32,9)	0,055
<1 раза в неделю	102 (45,2)	64 (41,0)	38 (54,3)	
≥1 раз в неделю	50 (22,1)	41 (26,3)	9 (12,8)	
<i>Индекс массы тела</i>				
<25	61 (27,0)	43 (27,6)	18 (25,7)	0,376
25,0 — 29,9	89 (39,4)	65 (41,8)	24 (34,3)	
≥30	76 (33,6)	48 (30,8)	28 (40,0)	
<i>Артериальная гипертензия</i>				
Нет	122 (54,0)	93 (59,6)	29 (41,4)	0,008
Да	104 (46,0)	63 (40,4)	41 (58,6)	
<i>Сахарный диабет</i>				
Нет	205 (90,7)	146 (93,6)	59 (84,3)	0,026
Да	11 (9,3)	10 (6,4)	11 (15,7)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>				
Нет	208 (92,0)	149 (95,5)	59 (84,3)	0,004
Да	18 (8,0)	7 (4,5)	11 (15,7)	

Характеристики	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>Заболевания печени</i>				
Нет	179 (79,2)	121 (77,6)	58 (82,9)	0,365
Да	47 (20,8)	35 (22,4)	12 (17,1)	
<i>Заболевания почек</i>				
Нет	206 (91,2)	143 (91,7)	63 (90,0)	0,638
Да	20 (8,8)	13 (8,3)	7 (10,0)	
<i>Онкологические заболевания</i>				
Нет	214 (94,7)	145 (92,9)	69 (98,6)	0,069
Да	12 (5,3)	11 (7,1)	1 (1,4)	
<i>Серологический статус (IgG к группе A)</i>				
Отрицательный	93 (41,2)	72 (46,2)	21 (30,0)	0,023
Положительный	133 (58,8)	84 (53,8)	49 (70,0)	
<i>Частота ОРВИ</i>				
≤1 раз в год	160 (70,8)	105 (67,3)	55 (78,6)	0,057
≥2 раза в год	66 (29,2)	51 (32,7)	15 (21,4)	
Всего	226 (100,0)	156 (100,0)	70 (100,0)	

* Хи-квадрат Пирсона.

Замена аллеля G на C в позиции 34715699 хромосомы 21 (полиморфный вариант rs2257167), ассоциированная с заменой валина на лейцин при синтезе молекулы белка-рецептора IFNAR1, встречалась в исследуемой группе с частотой 0,150. Замена аллеля T на C в позиции 34614250 хромосомы 21 (полиморфный вариант 34614250 гена IFNAR2), приводящая к замене фенилаланина на серин в белковой молекуле, наблюдалась

с частотой 0,188. Полиморфный вариант гена IFNGR1 (rs1327474), представляющий собой замену аллеля C на T в позиции 137541075 хромосомы 6, наблюдался с частотой 0,664. Группы прививающихся и не прививающихся против гриппа не отличались по распределению аллелей, генотипов, гаплотипов полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов и цитокиновому статусу (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллелей, генотипов, гаплотипов полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов среди участников исследования, не прививающихся против гриппа и прививающихся ежегодно, N=226

Полиморфный вариант	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>IFNAR1 – rs2257167</i>				
G	384 (85,0)	267 (85,6)	117 (83,6)	0,581
C	68 (15,0)	45 (14,4)	23 (16,4)	
GG	160 (73,5)	115 (73,7)	51 (72,9)	0,892
GC + CC	60 (28,5)	41 (26,3)	19 (27,1)	
CC	8 (3,5)	4 (2,6)	4 (5,7)	0,209
GG + GC	218 (96,5)	152 (97,4)	66 (94,3)	
<i>IFNAR2 – rs2229207</i>				
T	367 (81,2)	248 (79,5)	119 (85,0)	0,165
C	85 (18,8)	64 (20,5)	21 (15,0)	
TT	161 (71,2)	109 (69,9)	52 (74,3)	0,498

Полиморфный вариант	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение р*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
ТС + СС	65 (28,8)	47 (30,1)	18 (25,7)	0,081
СС	20 (8,8)	17 (10,9)	3 (4,3)	
ТТ + ТС	206 (91,2)	139 (89,1)	67(95,7)	
IFNAR rs2257167& rs2229207**				
GGTT	118 (52,2)	81 (51,9)	37 (52,9)	0,897
GGTC	33 (14,6)	22 (14,1)	11 (15,7)	0,751
GGCC	15 (6,6)	12 (7,7)	3 (4,3)	0,341
GCTT	36 (15,9)	25 (16,0)	11 (15,7)	0,953
GCTC	12 (5,3)	8 (5,1)	4 (5,7)	0,540
GCCC	4 (1,8)	4 (2,6)	0 (0,0)	0,224
ССТТ	7 (3,1)	3 (1,9)	4 (5,7)	0,128
ССТС	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
СССС	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0,502
IFNGR1 – rs1327474				
С	152 (33,6)	105 (33,7)	47 (33,6)	0,986
Т	300 (66,4)	207 (66,3)	93 (66,4)	
СС	4 (1,8)	4 (2,6)	0 (0,0)	0,224
СТ + ТТ	222 (98,2)	152 (97,4)	70(100,0)	
ТТ	78 (34,5)	55 (35,3)	23 (32,9)	0,726
СС+СТ	148 (65,5)	101 (64,7)	47(67,1)	
Всего	226 (100,0)	156 (100,0)	70 (100,0)	

* Хи-квадрат Пирсона;

** группа сравнения – прочие гаплотипы.

Среди прививающихся против гриппа ежегодно доля серопозитивных была статистически значимо выше, чем среди непривитых, и составила 70,0% (см. табл. 1). Тем не менее, более половины участников (53,8%), не прививающихся против гриппа, были серопозитивны в отношении вируса гриппа А, что было расценено как иммунитет, полученный в результате перенесённой инфекции. Среди непривитых шансы серопозитивного статуса к гриппу А у гомозигот по аллелю Т (генотип ТТ) полиморфного варианта rs2229207 гена *IFNAR2* были более чем в 2 раза выше в сравнении с лицами, имеющими аллель С (генотипы ТС + СС) (табл. 3). Таким образом, у лиц с генотипом ТТ полиморфного маркера rs2229207 гена *IFNAR2* чаще выявлялись специфические антитела к гриппу А вследствие инфицирования в сравнении с непривитыми участниками с генотипами ТС + СС.

Треть не привитых против гриппа участников (32,7%) болели ОРВИ более 2 раз в год. Среди участников, получающих вакцинацию против гриппа ежегодно, доля болеющих ОРВИ более 2 раз в год составила 21,4% (см. табл. 1). В данной группе шан-

сы частых ОРВИ были в 4 раза выше у лиц с гаплотипом GGTC в сравнении с другими гаплотипами (см. табл. 3).

Обсуждение

Проведённое исследование показало различия гуморального иммунитета к вирусам гриппа А среди лиц, не прививающихся от гриппа и получающих вакцинацию ежегодно, а также позволило выявить некоторые генетические детерминанты, определяющие наличие специфического гуморального иммунитета и частоту заболевания ОРВИ.

В данном исследовании доля серопозитивных к гриппу А среди ежегодно прививающихся против гриппа составила 70,0%, что несколько выше, чем в исследовании М.П. Костинова и др., которые показали, что серопозитивными в отношении конкретных штаммов гриппа А/Н1N1/ и А/Н3N2/ были 63% и 48% лиц, ранее вакцинированных против гриппа [25].

Низкая выраженность иммунного ответа на вакцинацию у лиц пожилого возраста приводит к снижению защиты против инфекции. По данным

Взаимосвязи между полиморфизмом генов интерфероновых рецепторов, серологическим статусом к гриппу А и частотой ОРВИ с учётом вакцинального статуса

Полиморфный вариант	Не прививаются				Прививаются ежегодно			
	Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥2 р/год)		Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥2 р/год)	
	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥2 р/год	ОШ (95%ДИ)*	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥2 р/год	ОШ (95%ДИ)*
IFNAR1 – rs2257167								
G	142 (53,2)	Группа сравнения	85 (34,4)	Группа сравнения	82 (70,0)	Группа сравнения	24 (20,5)	Группа сравнения
C	26 (57,8)	1,21 (0,64; 2,28)	15 (33,3)	1,07 (0,55; 2,10)	16 (69,6)	0,97 (0,37; 2,58)	6 (26,1)	1,36 (0,49; 3,84)
GG	60 (52,2)	0,88 (0,12; 6,22)	38 (33,0)	1,06 (0,50; 2,28)	35 (68,6)	0,78 (0,24; 2,54)	10 (19,6)	0,68 (0,20; 2,34)
GC+CC	24 (58,5)	Группа сравнения	13 (31,7)	Группа сравнения	14 (73,7)	Группа сравнения	5 (26,3)	Группа сравнения
CC	2 (50,0)	0,77 (0,38; 1,59)	2 (50,0)	2,10 (0,28; 15,37)	2 (50,0)	0,40 (0,05; 3,08)	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
GG+GC	82 (53,9)	Группа сравнения	49 (32,2)	Группа сравнения	47 (71,2)	Группа сравнения	14 (21,2)	Группа сравнения
IFNAR2 – rs2229207								
T	143 (57,7)	1,52 (0,90; 2,56)	81 (32,7)	1,58 (0,84; 2,99)	82 (68,9)	0,69 (0,24; 2,03)	24 (20,2)	0,63 (0,22; 1,80)
C	25 (39,1)	Группа сравнения	15 (23,4)	Группа сравнения	16 (76,2)	Группа сравнения	6 (28,6)	Группа сравнения
TT	65 (59,6)	2,17 (1,08; 4,37)	37 (33,9)	1,21 (0,58; 2,54)	35 (67,3)	0,58 (0,17; 2,06)	9 (17,3)	0,42 (0,12; 1,41)
TC+CC	19 (40,4)	Группа сравнения	14 (29,8)	Группа сравнения	14 (77,8)	Группа сравнения	6 (33,3)	Группа сравнения
CC	6 (35,3)	0,43 (0,15; 1,22)	7 (41,2)	1,51 (0,54; 4,23)	2 (66,7)	0,85 (0,07; 9,93)	0 (0,0)	–
TT+TC	78 (56,1)	Группа сравнения	44 (31,7)	Группа сравнения	47 (70,1)	Группа сравнения	15 (22,4)	Группа сравнения
IFNAR rs2257167& rs2229207**								
GGTT	47 (58,0)	1,42 (0,75; 2,67)	29 (35,8)	1,34 (0,69; 2,63)	25 (67,6)	0,78 (0,28; 2,19)	5 (13,5)	0,36 (0,11; 1,19)
GGTC	8 (36,4)	0,44 (0,17; 1,11)	4 (12,8)	0,41 (0,13; 1,29)	8 (72,7)	0,17 (0,29; 4,93)	5 (45,5)	4,08 (1,04; 16,04)
GGCC	5 (41,7)	0,59 (0,18; 1,94)	5 (41,7)	1,52 (0,46; 5,05)	2 (66,7)	0,85 (0,07; 9,93)	0 (0,0)	–
GCTT	16 (64,0)	1,65 (0,68; 3,99)	7 (28,0)	0,77 (0,30; 1,98)	8 (72,1)	0,17 (0,29; 4,93)	3 (27,3)	1,47 (0,29; 4,93)
GCTC	5 (62,5)	1,45 (0,34; 6,31)	3 (37,5)	1,25 (0,29; 5,45)	4 (100,0)	–	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
GCCC	1 (25,0)	0,28 (0,03; 2,72)	1 (25,0)	0,68 (0,07; 6,70)	–	–	–	–
CCTT	2 (66,7)	1,73 (0,15; 19,50)	1 (33,3)	1,03 (0,09; 11,63)	2 (50,0)	0,40 (0,05; 3,08)	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
CCTC	–	–	–	–	–	–	–	–
CCCC	0 (0,0)	–	1 (100,0)	–	–	–	–	–

Полиморфный вариант	Не прививаются				Прививаются ежегодно			
	Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥ 2 р/год)		Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥ 2 р/год)	
	% IgG +	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥ 2 р/год	ОШ (95%ДИ)*	% IgG +	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥ 2 р/год	ОШ (95%ДИ)*
IFNGR1 – rs1327474								
С	54 (51,4)	Группа сравнения	29 (27,6)	Группа сравнения	33 (70,2)	Группа сравнения	11 (23,4)	Группа сравнения
Т	114 (55,1)	1,16 (0,72; 1,85)	73 (35,3)	1,43 (0,85; 2,39)	65 (70,0)	0,99 (0,46; 2,12)	28 (30,1)	1,41 (0,63; 3,16)
СС	2 (50,0)	0,85 (0,12; 6,22)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–
СТ+ТТ	82 (53,9)	Группа сравнения	51 (33,6)	–	49 (70,0)	–	15 (21,4)	–
ТТ	32 (58,2)	1,31 (0,68; 2,54)	22 (40,0)	1,66 (0,83; 3,30)	16 (69,6)	0,97 (0,33; 2,87)	4 (17,4)	0,69 (0,19; 2,46)
СС+СТ	52 (51,5)	Группа сравнения	29 (28,7)	Группа сравнения	33 (70,2)	Группа сравнения	11 (23,4)	Группа сравнения
Всего	84 (53,8)		51 (32,7)		49 (80,0)		15 (21,4)	

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, IgG + – серопозитивный статус;

* ОШ – отношение шансов, 95%ДИ – 95% доверительные интервалы;

** группа сравнения – прочие гаплотипы.

Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), клиническая эффективность вакцины против гриппа в сезоне 2017/2018 гг. снизилась до 30–40% у взрослых среднего возраста и до 17% у лиц старше 65 лет (13). Феномен старения иммунной системы рассматривается как ремоделирование иммунной системы, которое приводит к нарушению регуляции работы различных её компонентов, при этом отдельные функции ухудшаются, в том числе реакция на иммунизацию, тогда как другие остаются неизменными или реагируют чрезмерно (как при аутоиммунных заболеваниях) [26].

Процент серопозитивных среди привитых может варьировать в зависимости от вида вакцины, соответствия состава вакцины штаммам вируса, циркулирующим в популяции, возраста участников, наличия у них хронических заболеваний и других факторов [26]. Лица с хроническими заболеваниями чаще прививались ежегодно, что свидетельствует об их информированности в отношении риска тяжёлого течения инфекции и необходимости регулярного проведения специфической профилактики. По данным CDC, в США лица старше 65 лет составили 89,4% от общего числа умерших от гриппа вследствие развития осложнений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы [26].

Люди, которые не прививаются против гриппа, могут быть менее информированы о важности вакцинации, что коррелирует с информированностью в отношении других аспектов сохранения

здоровья, например, важности умеренной физической активности, отказа от курения [27]. Так, в нашем исследовании доля курящих среди непрививающихся была выше в сравнении с получающими вакцинацию ежегодно.

Процент серопозитивных среди не прививающихся от гриппа был ниже, чем среди прививающихся ежегодно. Однако более чем у половины (53,8%) не прививающихся против гриппа определялись антитела к вирусу гриппа А, полученные в результате перенесённой инфекции, манифестной или иннаппарантной. Длительность защиты от гриппа после перенесенного заболевания или вакцинации обычно сохраняется около года. Кратковременность надежной защиты определяется прежде всего не снижением количества нейтрализующих антител, а постоянной изменчивостью антигенных свойств возбудителя, поскольку штаммоспецифические сывороточные антитела обеспечивают устойчивость к инфицированию только гомологичным вирусом, как после заболевания, так и после вакцинации [5].

Предрасположенность человека к респираторным инфекциям определяется не только факторами патогенности возбудителя и условиями внешней среды, но и генетическими детерминантами [28]. Ранее проведённые исследования показали наличие взаимосвязи между вариабельностью генов главного комплекса гистосовместимости, а также моногенными вариантами, связанными с потерей функции регуляторного фактора ин-

терферона, и восприимчивостью к некоторым инфекциям, включая герпетическую инфекцию, COVID-19 и грипп [29].

Однонуклеотидные полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов могут оказывать влияние на уровень экспрессии и функциональные характеристики рецепторов, а следовательно, на иммунный ответ на вирусные инфекции. Изменение концентрации и функциональной активности белков-рецепторов может способствовать более высокой репликации вируса, неэффективной элиминации патогена, аномальной реакции организма человека на инфекцию в виде цитокинового шторма [30].

В нашем исследовании генотип ТТ полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* был ассоциирован с наличием специфических антител класса иммуноглобулинов G к гриппу А у непривитых участников. Мы предполагаем, что это может быть связано с влиянием генотипа ТТ на структуру рецепторов на поверхности клеток и их способность взаимодействовать с интерферонами, что могло повысить вероятность инфицирования и приобретения гуморального иммунитета. В то же время результаты другого исследования демонстрируют повышенный ответ на $IFN\alpha$ и β у лиц с данным генотипом полиморфного варианта rs2229207 гена *IFNAR2* [31]. Отсутствие антител у лиц с генотипами TC + CC не позволяет сделать вывод об отсутствии инфицирования в прошлом, так как у разных людей длительность сохранения антител после заболевания может быть разной [5]. Но тем не менее, серонегативный статус на момент обследования может быть связан с более высоким риском инфекции.

Полиморфные варианты rs2257167 гена *IFNAR1* и rs1327474 гена *IFNGR1* не оказывали значимого влияния на наличие гуморального иммунитета к гриппу А и частоту ОРВИ. Ранее другими авторами были выявлены взаимосвязи между данными полиморфными вариантами и восприимчивостью к гепатиту В, туберкулезу [19, 32 – 34].

Другими исследователями показан протективный эффект вакцинации против гриппа в отношении респираторных инфекций, включая COVID-19 [5, 35, 36]. По данным нашего исследования участники, не прививающиеся против гриппа, чаще болели ОРВИ более 2 раз в год в сравнении с теми, кто вакцинируется ежегодно. Среди прививающихся ежегодно лица с гаплотипом GGTC чаще болели ОРВИ более 2 раз в год в сравнении с другими гаплотипами. В связи с этим мы предполагаем, что гаплотип GGTC может быть ассоциирован с экспрессией меньшего количества интерфероновых рецепторов I типа, что препятствует созданию у таких пациентов надежной долговременной гуморальной иммунологической памяти.

Проведенное исследование впервые установило взаимосвязи между отдельными полиморфными вариантами интерфероновых рецепторов, гуморальным иммунитетом к гриппу и частотой ОРВИ. Однако полученные результаты следует интерпретировать с учётом некоторых ограничений. Исследование проведено с участием взрослых в возрасте 42 – 76 лет, что ограничивает обобщаемость полученных результатов. Протокол исследования не включал определение специфических антител к вирусу гриппа В, что могло бы дать более полное понимание выраженности иммунного ответа на вакцинацию среди взрослого населения. Другие исследования показывают недостаточную иммуногенность вакцинных компонентов вирусов гриппа В и значительное снижение концентрации антител (в 2 – 8 раз) к данному компоненту вакцины уже через 1 – 1,5 месяца после вакцинации во всех возрастных группах при сохранении высокой напряжённости иммунитета к актуальным А(H1N1)pdm09-подобным штаммам и вирусам гриппа А(H3N2) [37]. К недостаткам исследования можно также отнести отсутствие анамнестических данных о тяжести перенесенного гриппа.

Заключение

В ходе данного исследования было выявлено, что полиморфные маркеры rs2257167 в гене *IFNAR1* и rs2229207 в гене *IFNAR2* могут в совокупности быть использованы для определения лиц, склонных к частым ОРВИ вследствие более низкой эффективности реакций интерферонового звена иммунитета. Пациентам с неблагоприятным генотипом следует ежегодно и своевременно вакцинироваться против гриппа А и использовать другие превентивные меры по предупреждению заражения ОРВИ.

Выявление значимых полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов может иметь важное значение для идентификации групп риска с целью разработки персонализированных подходов к специфической профилактике вирусных инфекций.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Научно-исследовательскому институту системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва.

Литература

1. Соминина, А.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии / А.А. Соминина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 28 – 39.
2. Киселева, И.В. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды / И.В. Киселева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 1009 – 1019.

3. Chow, E.J. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity / E.J. Chow, T.M. Uyeki, H.Y. Chu // *Nat Rev Microbiol.* — 2023. — Vol. 21, № 3. — P. 195–210.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с.
5. Кузнецов, О.К. Продолжительность защиты от гриппа после инфицирования и вакцинации / О.К. Кузнецов, Л.А. Степанова // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2009. — Т. 47, № 4. — С. 29–38.
6. Doyon-Plourde, P. Intraseasonal waning immunity of seasonal influenza vaccine — A systematic review and meta-analysis / P. Doyon-Plourde [et al.] // *Vaccine.* — 2023. — Vol. 41, № 31. — P. 4462-4471.
7. Tanner, A.R. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable/ A.R. Tanner [et al.] // *European Respiratory Review.* — 2021. — Vol. 30. — P. 200258.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок".
9. Wiggins, K.B. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations / K.B. Wiggins, M.A. Smith, S. Schultz-Cherry S // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13, № 6. — P. 1109.
10. Shapiro, J.R. Sex-specific effects of aging on humoral immune responses to repeated influenza vaccination in older adults / J.R. Shapiro, H. Li, R. Morgan [et al.] // *NPJ Vaccines.* — 2021. — Vol. 6, № 1. — P. 147.
11. Meester, I. SeXY chromosomes and the immune system: reflections after a comparative study / I. Meester [et al.] // *Biology of Sex Differences.* — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 3
12. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. Версия 1 / О.Н. Ткачева [и др.]. — М., 2020. — 49 с.
13. Zhang, H. Hallmarks of the aging T-cell system / H. Zhang, C.M. Weyand, J.J. Goronzy // *FEBS Journal.* — 2021. — Vol. 288, № 24. — P. 7123–7142.
14. Neidich, S.D. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese / S.D. Neidich [et al.] // *International Journal of Obesity.* — 2017. — Vol. 41. — P. 1324-1330
15. Simonsen, L. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy / L. Simonsen [et al.] // *Lancet Infectious Diseases.* — 2007. — Vol. 7. — P. 658-666.
16. Meurs, E. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon / E. Meurs [et al.] // *Cell.* — 1990. — Vol. 62. — P. 379–390.
17. Shepardson, K.M. IFNAR2 Is Required for Anti-influenza Immunity and Alters Susceptibility to Post-influenza Bacterial Superinfections / K.M. Shepardson [et al.] // *Frontiers in Immunology.* — 2018. — Vol. 9. — P. 2589.
18. Karkhane, M. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A>G) and chronic hepatitis C virus infection / M. Karkhane [et al.] // *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.* — 2019. — Vol. 12. — P. 46–51.
19. Song, L.H. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection / L.H. Song [et al.] // *European Cytokine Network.* — 2008. — Vol. 19. — P. 204–210
20. Haralambieva, I.H. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine / I.H. Haralambieva [et al.] // *Vaccine.* — 2011. — Vol. 29. — № 48. — P. 8988–8997.
21. Kennedy, R.B. Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination / R.B. Kennedy [et al.] // *Human Genetics.* — 2014. — Vol. 133. — № 11:1407-17
22. Zou, R. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection / R. Zou [et al.] // *Scientific Reports.* — 2015. — Vol. 5. — P. 18541.
23. Córdova-Dávalos, L.E. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children / L.E. Córdova-Dávalos, A. Hernández-Mercado, C.B. Barrón-García // *Virus Genes.* — 2022. — Vol. 58, № 6. — P. 501–514.
24. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook [et al.] // *Wellcome Open Research.* — 2018. — Vol. 3. — P. 67.
25. Костинов, М.П. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией / М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, А.В. Чебыкина // *Иммунология.* — 2011. — Т. 32, № 6. — С. 306–310.
26. Smetana, J. Influenza vaccination in the elderly / J. Smetana [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* — 2018. — Vol. 14, № 3. — P. 540–549.
27. Дмитриева, О.А. Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / О.А. Дмитриева, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93, № 9. — С. 1100–1105.
28. Lacombe, A. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections / A. Lacombe [et al.] // *Frontiers in Immunology.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1013.
29. Sugrue, J.A. Type I Interferon and the Spectrum of Susceptibility to Viral Infection and Autoimmune Disease: A Shared Genomic Signature / J.A. Sugrue, N.M. Bourke C. O'Farrelly // *Frontiers in Immunology.* — 2021. — Vol. 12. — P. 757249.
30. Pérez-Rubio, G. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1 / G. Pérez-Rubio [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13. — P. 344.
31. Balistreri, C.R. Susceptibility to Heart Defects in Down Syndrome Is Associated with Single Nucleotide Polymorphisms in HAS 21 Interferon Receptor Cluster and VEGFA Genes / C.R. Balistreri [et al.] // *Genes (Basel).* — 2020. — Vol. 11, № 12. — P. 1428
32. Chen, L. Ifnar gene variants influence gut microbial production of palmitoleic acid and host immune responses to tuberculosis / L. Chen [et al.] // *Nature Metabolism.* — 2022. — Vol. 4. — P. 359–373.
33. He, S. Association of IFNGR1 and IFNG genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population / S. He [et al.] // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — P. 98417–98425.
34. Chen, Y. Immune and inflammation-related gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Southern Xinjiang population: A case-control analysis / Y. Chen [et al.] // *International Journal of Immunogenetics.* — 2022. — Vol. 49. — P. 70–82.
35. Костинов, М.П. Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых / М.П. Костинов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 5666.
36. Ерофеева, М.К. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин / М.К. Ерофеева [и др.] //

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 52–60.

37. Кривицкая, В.З. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц / В.З. Кривицкая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2022. — Т. 12, № 1. — С. 127–141.

References

1. Sominina, A.A. Interferencija SARS-CoV-2 s drugimi vozбудiteljami respiratornyh virusnyh infekcij v period pandemii / A.A. Sominina [i dr.] // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2021. — Т. 20, №4. — С. 28–39.
2. Kiseleva, I.V. Osobennosti cirkulacii respiratornyh virusov v pred- i pandemicheskie po grippu i COVID-19 periody / I.V. Kiseleva [i dr.] // Infekcija i immunitet. — 2021. — Т. 11, № 6. — С. 1009–1019.
3. Chow, E.J. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity / E.J. Chow, T.M. Uyeki, H.Y. Chu // Nat Rev Microbiol. — 2023. — Vol. 21, № 3. — P. 195–210.
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2023. — 368 s.
5. Kuznecov, O.K. Prodolzhitel'nost' zashhity ot grippa posle inficirovanija i vakcinacii / O.K. Kuznecov, L.A. Stepanova // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 29–38.
6. Doyon-Plourde, P. Intraseasonal waning immunity of seasonal influenza vaccine — A systematic review and meta-analysis / P. Doyon-Plourde [et al.] // Vaccine. — 2023. — Vol. 41, № 31. — P. 4462-4471.
7. Tanner, A.R. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable/ A.R. Tanner [et al.] // European Respiratory Review. — 2021. — Vol. 30. — P. 200258
8. Prikaz Ministerstva zdravoochranenija Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n "Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok, kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam i porjadka provedenija profilakticheskikh privivok".
9. Wiggins, K.B. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations / K.B. Wiggins, M.A. Smith, S. Schultz-Cherry S // Viruses. — 2021. — Vol. 13, № 6. — P. 1109.
10. Shapiro, J.R. Sex-specific effects of aging on humoral immune responses to repeated influenza vaccination in older adults / J.R. Shapiro, H. Li, R. Morgan [et al.] // NPJ Vaccines. — 2021. — Vol. 6, № 1. — P. 147.
11. Meester, I. SeXY chromosomes and the immune system: reflections after a comparative study / I. Meester [et al.] // Biology of Sex Differences. — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 3
12. Vakcinacija lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskie rekomendacii. Versija 1 / O.N. Tkacheva [i dr.]. — M., 2020. — 49 s.
13. Zhang, H. Hallmarks of the aging T-cell system / H. Zhang, C.M. Weyand, J.J. Goronzy // FEBS Journal. — 2021. — Vol. 288, № 24. — P. 7123–7142.
14. Neidich, S.D. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese / S.D. Neidich [et al.] // International Journal of Obesity. — 2017. — Vol. 41. — P. 1324-1330
15. Simonsen, L. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy / L. Simonsen [et al.] // Lancet Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 7. — P. 658-666.
16. Meurs, E. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon / E. Meurs [et al.] // Cell. — 1990. — Vol. 62. — P. 379–390.
17. Shepardson, K.M. IFNAR2 Is Required for Anti-influenza Immunity and Alters Susceptibility to Post-influenza Bacterial Superinfections / K.M. Shepardson [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2018. — Vol. 9. — P. 2589.
18. Karkhane, M. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A>G) and chronic hepatitis C virus infection / M. Karkhane [et al.] // Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. — 2019. — Vol. 12. — P. 46–51.
19. Song, L.H. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection / L.H. Song [et al.] // European Cytokine Network. — 2008. — Vol. 19. — P. 204–210
20. Haralambieva, I.H. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine / I.H. Haralambieva [et al.] // Vaccine. — 2011. — Vol. 29. — № 48. — P. 8988–8997.
21. Kennedy, R.B. Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination / R.B. Kennedy [et al.] // Human Genetics. — 2014. — Vol. 133. — №11:1407-17
22. Zou, R. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection / R. Zou [et al.] // Scientific Reports. — 2015. — Vol. 5. — P. 18541.
23. Córdova-Dávalos, L.E. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children / L.E. Córdova-Dávalos, A. Hernández-Mercado, C.B. Barrón-García // Virus Genes. — 2022. — Vol. 58, № 6. — P. 501–514.
24. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook [et al.] // Wellcome Open Research. — 2018. — Vol. 3. — P. 67.
25. Kostinov, M.P. Postvakcinal'nyj immunitet k grippu u vperve i povtorno vakcinirovannyh bol'nyh s bronholegochnoj patologiej / M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, A.V. Chebykina // Immunologija. — 2011. — Т. 32, № 6. — С. 306–310.
26. Smetana, J. Influenza vaccination in the elderly / J. Smetana [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2018. — Vol. 14, № 3. — P. 540–549.
27. Dmitrieva, O.A. Vakcinacija protiv grippa i prognoz pacientov s vysokim serdechnososudistym riskom / O.A. Dmitrieva, O.Ju. Mironova, V.V. Fomin // Terapevticheskij arhiv. — 2021. — Т. 93. — №9. — С. 1100-1105
28. Lacombe, A. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections / A. Lacombe [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2019. — Vol. 10. — P. 1013.
29. Sugrue, J.A. Type I Interferon and the Spectrum of Susceptibility to Viral Infection and Autoimmune Disease: A Shared Genomic Signature / J.A. Sugrue, N.M. Bourke C. O'Farrelly // Frontiers in Immunology. — 2021. — Vol. 12. — P. 757249.
30. Pérez-Rubio, G. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1 / G. Pérez-Rubio [et al.] // Viruses. — 2021. — Vol. 13. — P. 344.
31. Balistreri, C.R. Susceptibility to Heart Defects in Down Syndrome Is Associated with Single Nucleotide Polymorphisms in HAS 21 Interferon Receptor Cluster and VEGFA Genes / C.R. Balistreri [et al.] // Genes (Basel). — 2020. — Vol. 11, № 12. — P. 1428
32. Chen, L. Ifnar gene variants influence gut microbial production of palmitoleic acid and host immune responses to tuberculosis / L. Chen [et al.] // Nature Metabolism. — 2022. — Vol. 4. — P. 359–373.

33. He, S. Association of IFNGR1 and IFNG genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population / S. He [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — P. 98417–98425.
34. Chen, Y. Immune and inflammation-related gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Southern Xinjiang population: A case-control analysis / Y. Chen [et al.] // *International Journal of Immunogenetics*. — 2022. — Vol. 49. — P. 70–82.
35. Kostinov, M.P. Vakcinacija medicinskih radnikov protiv grippe i pnevmokokkovoј infekcii v period pandemii snizhaet risk i tjazhest' COVID-19 u privityh / M.P. Kostinov [i dr.] // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. — 2023. — T.22, № 4. — P. 5666.
36. Erofeeva, M.K. Ocenka profilakticheskoј jeffektivnosti grippoznyh vakcin / M.K. Erofeeva, M.A. Stukova, E.V. Shahlanskaja [i dr.] // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. — 2021. — T. 20, № 5. — S. 52–60.
37. Krivickaja, V.Z. Vlijanie vakcinacii protiv grippe na uroven' specificheskogo gumoral'nogo immuniteta zdorovyh lic / V.Z. Krivickaja [i dr.] // *Infekcija i immunitet*. — 2022. — T. 12, № 1. — C. 127–141.

Авторский коллектив:

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна — директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: svitichoa@yandex.ru

Самойликов Роман Владимирович — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: +7-926-594-83-97, e-mail: roma_sam78@mail.ru

Меремьянина Екатерина Андреевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-926-184-14-89, e-mail: ekaterina@meremianina.ru,

Шагров Леонид Леонидович — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-950-660-86-85, e-mail: leonidshagrov@mail.ru

Звездина Юлия Михайловна — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-909-556-68-62, e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru

Кугрявцев Александр Валерьевич — заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Ph.D; тел.: +7-921-721-21-25, e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru