

## ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МОЛЕКУЛ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Абрамова Н.Д.<sup>1</sup>, Калюжная Н.О.<sup>1</sup>, Меремьянина Е.А.<sup>1,2</sup>,  
Богданова Е.А.<sup>3</sup>, Костинов М.П.<sup>1,3</sup>, Свитич О.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Резюме.** Заболевание COVID-19 в 2020 году получило статус пандемии. За этот период было выявлено, что тяжесть течения заболевания патологии может зависеть не только от штамма вируса, но и от функционирования иммунной системы. Цель – изучение особенностей экспрессионных и генетических факторов врожденного иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. Был изучен материал от 148 пациентов (соскобы со слизистых оболочек и венозная кровь). Идентификация изучаемых маркеров проводилась методами обратной транскрипции и ПЦР-РВ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Манна–Уитни, точного критерия Фишера, критерия  $\chi^2$ , отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала. В ходе проведенного нами исследования была показана прогностическая роль полиморфных маркеров и гаплотипов в генах *TLR9* (rs352140 и rs5743836) и *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) в отношении риска развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. При изучении отдаленных последствий COVID-19 было выявлено, что у пациентов, перенесших заболевание, сохраняется дисбаланс экспрессии рецепторных и эффекторных молекул на уровне мукозального иммунитета. Наблюдается снижение уровня экспрессии как рецепторных молекул (TLR3, TLR7), так и факторов противовирусного иммунного ответа (IL-28) в слизистых ротоглотки на фоне общего увеличения этих маркеров в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки. Были изучены экспрессионные и генетические факторы врожденного иммунитета, приводящие к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 и, как следствие, к стойким изменениям в иммунной системе в течение длительного времени после выздоровления, что расширяет наши знания о молекулярно-генетических механизмах, связанных с длительным течением COVID-19. Полученные в ходе исследования результаты могут помочь оценить риски развития тяжелого течения

### Адрес для переписки:

Абрамова Наталья Дмитриевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (916) 478-64-57.  
E-mail: and960911@gmail.com

### Address for correspondence:

Natalia D. Abramova  
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera  
5a Malý Kazenny Lane  
Moscow  
105064 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 478-64-57.  
E-mail: and960911@gmail.com

### Образец цитирования:

Н.Д. Абрамова, Н.О. Калюжная, Е.А. Меремьянина,  
Е.А. Богданова, М.П. Костинов, О.А. Свитич  
«Изменения молекулярно-генетического профиля  
молекул врожденного иммунитета у лиц, перенесших  
COVID-19» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,  
№ 1. С. 53–64.  
doi: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

© Абрамова Н.Д. и соавт., 2026  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.D. Abramova, N.O. Kalyuzhnaya, E.A. Meremianina,  
E.A. Bogdanova, M.P. Kostinov, O.A. Svitich “Changes  
in the molecular genetic profile of innate immune molecules  
in individuals who have had COVID-19”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*,  
2026, Vol. 28, no. 1, pp. 53–64.  
doi: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

© Abramova N.D. et al., 2026  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CIT-3149

инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и развивающихся впоследствии осложнений у госпитализированных пациентов.

*Ключевые слова:* коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, экспрессия генов, врожденный иммунитет, полиморфизм генов, SNP

## CHANGES IN THE MOLECULAR GENETIC PROFILE OF INNATE IMMUNE MOLECULES IN INDIVIDUALS WHO HAVE HAD COVID-19

Abramova N.D.<sup>a</sup>, Kalyuzhnaya N.O.<sup>a</sup>, Meremianina E.A.<sup>a, b</sup>,  
Bogdanova E.A.<sup>c</sup>, Kostinov M.P.<sup>a, c</sup>, Svitich O.A.<sup>a, c</sup>

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

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

<sup>c</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** In 2020, the COVID-19 pandemic has been declared. Since then, it was revealed that the severity of the disease pathology may depend not only on the viral strain, but also on the functioning of immunity system. The aim of our study was to evaluate some characteristics of expression and genetic factors of innate immunity in patients who have had COVID-19. We have studied scrapings from mucous membranes and venous blood samples taken from 148 patients. Identification of the studied markers was carried out using reverse transcription and RT-PCR methods. Statistical analysis of results was carried out using Mann–Whitney test, Fisher’s exact test,  $\chi^2$  test, odds ratio and 95% confidence interval. Our study has demonstrated a prognostic role of polymorphic markers, i.e., haplotypes of *TLR9* (rs352140 and rs5743836) and *TLR4* (rs11536889 and rs4986791) gene variants related to the risk of severe SARS-CoV-2 infection. When studying long-term effects of COVID-19, we have revealed that an imbalance in the expression of receptor and effector molecules at the mucosal level of immune response remains in patients who had a history of this disease. There was a decreased expression of both receptor molecules (TLR3, TLR7) and antiviral immune response factors (IL-28) in the oropharyngeal mucosa along with general increase of these markers in epithelial cells of nasopharyngeal mucosa. Expression levels and genetic factors of innate immunity associated with severe SARS-CoV-2 infection and, consequently, persistent changes in immune system long after recovery, have been revealed, thus expanding our knowledge of molecular genetics mechanisms associated with prolonged course of COVID-19. The results obtained during the study may help to assess the risks of developing severe infection caused by SARS-CoV-2 and evolving complications in hospitalized patients.

*Keywords:* coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gene expression, innate immune response, genetic polymorphisms, SNP

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) по проекту (гранту) № 20-04-60450/20 с использованием материально-технической базы ЦПК (центра коллективного пользования) ФГБНУ «НИИВС» им. И.И. Мечникова.

### Введение

Заболевание COVID-19 в 2020 году получило статус пандемии, которая привела к глобальному кризису общественного здравоохранения с беспрецедентной заболеваемостью. Из-за высокой контагиозности вируса SARS-CoV-2 заболевание быстро распространилось по всему земному

шару. За весь период пандемии было зарегистрировано более пяти волн роста числа инфицированных, что связано со способностью вируса SARS-CoV-2 часто мутировать. Появление новых штаммов, таких как Alpha, Beta, Delta, Gamma и Omicron и др., свидетельствует о быстром эволюционном процессе вирусных частиц и о дальнейшей возможности появления новых вариантов вируса, которые будут нести серьезную угрозу жизни и здоровья населения. За период пандемии было выявлено, что тяжесть течения заболевания COVID-19 может зависеть не только от штамма вируса, но и от других факторов. Так, например, возраст и общее состояние здоровья и иммунной системы человека, наличие или отсутствие сопутствующих хронических заболеваний,

генетическая предрасположенность, а также индивидуальный уровень макро- и микроэлементов в значительной степени влияют на тяжесть протекания заболевания COVID-19. Поскольку у пациентов, перенесших заболевание COVID-19, происходит нарушение баланса во врожденном и адаптивном иммунитете, можно говорить о том, что COVID-19 является иммуноопосредованным заболеванием [9]. Ключевую роль в запуске всех воспалительных процессов играют рецепторы, взаимодействующие с вирусом SARS-CoV-2 на уровне входных ворот, а именно в слизистых оболочках ротовой полости и носоглотки [15]. Помимо уже хорошо изученного при данной патологии рецептора ACE2, огромное значение имеют паттерн-распознающие рецепторы (PRRs) [5, 7, 23]. Одним из основных семейств PRRs являются Toll-подобные рецепторы (TLRs). TLRs воспринимают широкий спектр микробных компонентов и вызывают врожденные иммунные реакции. Все сигнальные пути, запускаемые TLRs, завершаются активацией ядерного фактора транскрипционного фактора-каппа В (NF-κB), который контролирует экспрессию множества генов воспалительных цитокинов. Для активации NF-κB также необходимы реакции фосфорилирования и деградации ингибирующих белков κB (IκB), которые запускаются при помощи киназ. Кроме того, TLRs могут активировать альтернативные пути, которые также вызывают противовирусные врожденные иммунные реакции [10]. Исходя из этого, TLRs представляют собой связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом, регулируя активацию антигенпрезентирующих клеток и ключевых цитокинов. Также TLRs могут напрямую регулировать активацию, рост, дифференцировку, развитие и функционирование Т-клеток [12, 23].

Таким образом, количество и функциональная активность TLRs играют определяющую роль в запуске и протекании каскада иммунных реакций при инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Сигнальные каскады, которые запускаются PRRs, в том числе TLRs, приводят к транскрипции генов и экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как, например, фактор некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкин-1 бета (IL-1β) и др. [7, 14]. Значительный выброс этих цитокинов приводит к гиперактивации иммунной системы. Длительное протекание воспалительных процессов, к которым может привести избыточный выброс TNFα, IL-1β и других цитокинов, способны вызвать длительную дисфункцию иммунитета, приводя к тяжелому течению COVID-19 и осложнениям сопутствующих хронических заболеваний [11, 17, 25].

Исследование экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) поможет лучше понять молекулярные механизмы патогенеза COVID-19. Экспрессионная активность этих факторов, в свою очередь, определяется генетическими особенностями индивидуума, поэтому немаловажную роль играет анализ полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета. Таким образом, **целью данного исследования** было изучение особенностей экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул и генетических факторов врожденного иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19.

## Материалы и методы

Исследование генетического и экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета было проведено на клинической базе ГКБ 57 имени Д.Д. Плетнева. В настоящем исследовании приняли участие 148 пациентов: 123 пациента перенесли COVID-19; контрольную выборку составили 25 условно здоровых человек (не заболевшие после контакта с инфицированным лицом). Сбор образцов для анализа проходил в период сентября 2020 года по январь 2021 года. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Для проведения этого исследования был пройден локальный этический комитет ФГБНУ НИИ ВС им. И.И. Мечникова. В ходе заседания был составлен протокол № 1 (25.01.2023 № 16/01). По документам, предоставляемым в локальный этический комитет, было сделано заключение о том, что проводимое научное исследование обосновано и одобрено.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были отобраны в соответствии со специальными характеристиками исследуемых групп – критериями включения и исключения. Критериями включения в группу были следующие аспекты: пациенты в возрасте 18-35 лет, имеющие в анамнезе типичные симптомы коронавирусной инфекции, подтвержденные ПЦР-тестом. Исследование было проведено у лиц русской популяции, проживающих в московском регионе; лица, которые принадлежали другим этническим группам, были исключены из исследования.

Учитывались следующие проявления: нарушение обоняния (аносмия, гипосмия), кашель с мокротой, заложенность носа, ринорея, гипертермия, мышечные боли, а также физические признаки пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, укорочение перкуторного звука, жесткое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и палочкоядерный сдвиг  $> 10\%$ . Критериями исключения являлись: пациенты в возрасте младше 18 лет и старше 35 лет,

принимающие иммуномодулирующую терапию и/или имеющие обострения сопутствующих хронических заболеваний. Помимо всего прочего из исследования исключались женщины с подтвержденной беременностью/лактацией.

Для оценки экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета были исследованы материалы от пациентов ( $n = 25$ ), перенесших заболевание COVID-19. Контрольную группу составили пациенты, контактировавшие с больными COVID-19, но с отрицательным результатом на наличие вируса или антител к вирусу SARS-CoV-2 в ПЦР-РВ и хемилюминисцентном иммуноанализе. Забор биологического материала осуществлялся в контрольных точках исследования: 4 месяца, 6 месяцев, 8 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19. В работе использовали биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки и ротовой полости. Забор материала производился цитощеточкой типа А (ООО «Юнона», Россия) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе (НПП «ПанЭко», Россия) в закрытом пакете. Для изучения генетических маркеров осуществлялся забор венозной крови: в группу с тяжелым течением COVID-19 вошло 99 человек, с легким течением – 24 человека, контрольную группу составили 25 человек.

Из полученного биоматериала выделяли нуклеиновые кислоты методом сорбции на силикагеле с использованием коммерческого набора «РИБО-сорб» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией. Проверка качества выделенной РНК для исследования экспрессии генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 $\beta$* , *IL28*, *TNF $\alpha$*  осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующий анализ методом ПЦР-РВ проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной транскрипции ОТ-1» и «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Последовательность праймеров для генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 $\beta$* , *IL28*, *TNF $\alpha$*  подбирали с помощью программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank [1, 2]. Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства»  $\beta$ -актина. Обхват экспрессии гена был посчитан методом относительного анализа экспрессии гена  $\Delta\Delta C_t$  [22]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Манна–Уитни (GraphPad Prism ver. 8, США). Данные на графиках представлены в виде медицинских значений.

Идентификация полиморфных маркеров в генах *IL28B*, *TLR4* и *TLR9* также осуществлялась при помощи ПЦР-РВ. Для идентификации полиморфных маркеров в гене *IL28B* были использованы готовые коммерческие наборы фирмы ООО «НПФ «Синтол» (Россия). Для оценки полиморфных маркеров rs352140 (*TLR9*) и rs11536889 (*TLR4*) были использованы реагенты из «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ» (ООО «НПФ «Синтол», Россия) и специально синтезированные праймеры и зонды (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Исследование полиморфных маркеров rs5743836 (*TLR9*) и rs4986791 (*TLR4*) осуществлялось при помощи адаптированной методики с использованием коммерческих наборов фирмы НПФ «Литех» (Россия) и «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (ООО «НПФ «Синтол», Россия). Статистический анализ был выполнен с применением точного критерия Фишера (Fi) (FisherExact.exe, Dr. Haseeb A. Khan, Саудовская Аравия, <http://www.biometrica.tomsk.ru>), критерия  $\chi^2$ , критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, расчетом отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (Microsoft Excel 2016, США).

## Результаты

При заражении COVID-19 на уровне слизистых оболочек ротовой полости и носоглотки вирус SARS-CoV-2 контактирует с PRRs, такими как TLR3 и TLR7. TLR3 опосредует индукцию транскрипции интерферонов I типа (IFN), провоспалительных цитокинов и хемокинов, тем самым запуская цепь противовирусных иммунных реакций [6, 12, 13]. Активация TLR7 также приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN I типа и др. [12]. Активация PRRs и последующая выработка провоспалительных факторов при длительной стимуляции вирусом SARS-CoV-2 может вызвать затяжной воспалительный процесс, приводящий к тяжелому повреждению легких. В дальнейшем такой иммунный ответ может привести к системному воспалению и к повреждению других органов и тканей. Поэтому оценка уровня экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета в период реабилитационного процесса у лиц, перенесших COVID-19, позволит лучше понять фундаментальные процессы, происходящие в иммунной системе на уровне слизистых оболочек, а также прогностически оценить риск возникновения тяжелого течения COVID-19 и дальнейших осложнений, вызванных длительной стимуляцией вирусом SARS-CoV-2 иммунной системы. Полученные данные представлены в таблице 1.

Нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии генов рецепторов врожденно-

**ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИОННЫЙ ПРОФИЛЬ РЕЦЕПТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НА УРОВНЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19, ОТНОСИТЕЛЬНО КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

TABLE 1. EXPRESSION PROFILE OF RECEPTOR AND EFFECTIVE MOLECULES OF INNATE IMMUNITY AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEANS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PERSONS WHO HAVE RECOVERED FROM COVID-19 RELATIVE TO THE CONTROL GROUP

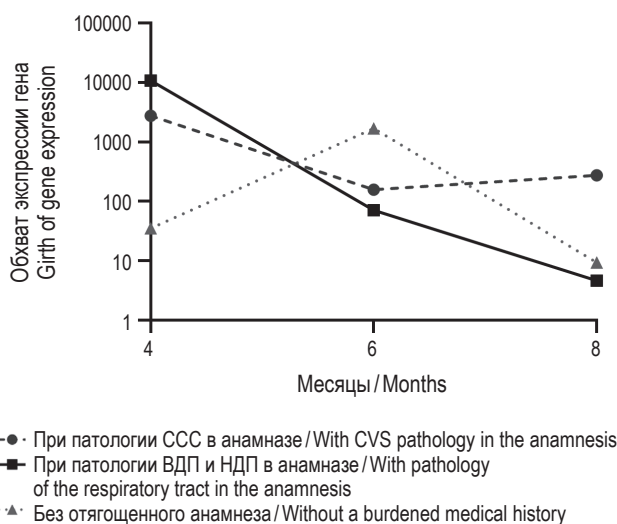
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Ротоглотка Oropharynx					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↓ в 28 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0238</b>	↓ в 11 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0238</b>	↓	0,069
<i>TLR7</i>	↓ в 119,4	<b>0,0101</b>	↓ в 148,3	<b>0,0005</b>	↓ в 456,07	<b>0,0005</b>
<i>IL1β</i>	↑	0,2949	↑	0,1079	↑	0,5728
<i>IL28</i>	↓ в 215,5	<b>0,0012</b>	↓ в 278,4	<b>0,0007</b>	↓ в 533,5	<b>0,0095</b>
<i>TNFα</i>	↓	0,8357	↓	0,2284	↓ в 34 p	0,0992
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Носоглотка Nasopharynx					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↑	0,4079	↑	0,0879	↑	0,1898
<i>TLR7</i>	↔	0,9015	↑	0,8048	↔	0,2086
<i>IL1β</i>	↑ в 108,5	<b>0,0328</b>	↑	0,1259	↑	0,3749
<i>IL28</i>	↑	0,7473	↑	0,3489	↑	0,6154
<i>TNFα</i>	↑ в 421,5	<b>0,0044</b>	↑ в 184,5	<b>0,0031</b>	↑ в 23,06	<b>0,0068</b>
Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы Gene expression values of 2-ΔΔCt(t), relative units	Ротовая полость Oral cavity					
	4-й месяц / 4 <sup>th</sup> month		6-й месяц / 6 <sup>th</sup> month		8-й месяц / 8 <sup>th</sup> month	
	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value	Изменение Changes	р-уровень значимости p-value
<i>TLR3</i>	↑	0,1416	↑	0,0206	↑	0,2818
<i>TLR7</i>	↑	0,9773	↑	0,3922	↔	0,5083
<i>IL1β</i>	↓	0,1416	↓	0,1416	↓	0,1135
<i>IL28</i>	↓ в 29 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>	↓ в 41 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>	↓ в 73 × 10 <sup>4</sup>	<b>0,0007</b>
<i>TNFα</i>	↔	0,6669	↑	0,2257	↔	0,5489

Примечание. ↑ – увеличение уровня экспрессии относительно группы условно здоровых лиц; ↓ – снижение уровня экспрессии относительно группы условно здоровых лиц; ↔ – равнозначный уровень экспрессии с контрольной группой. Жирным выделены достоверно значимые результаты (при  $p \leq 0,05$  по тестам Манна–Уитни) исследования экспрессионного профиля молекул.

Note. ↑, increase in expression level relative to a group of conditionally healthy individuals; ↓, decrease in expression level relative to a group of conditionally healthy individuals; ↔, equivalent level of expression with the control group. Reliably significant results (at  $p \leq 0.05$  according to Mann–Whitney tests) of the study of the expression profile of molecules are highlighted in bold.

го иммунитета *TLR3* и *TLR7* на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки в течение всего периода реабилитации. Однако на уровне слизистых носоглотки и ротоглотки наблюдается тенденция к увеличению уровня экспрессии данных генов.

Экспрессия генов цитокинов *IL1β*, *IL28*, *TNFα* была разнонаправленной. Наблюдалось увеличение уровня экспрессии *IL1β* на слизистых оболочках ротоглотки и носоглотки; в частности, нами было выявлено достоверное увеличение уровня экспрессии *IL1β* на эпителиальных клетках носоглотки (в 108,5 раза,  $p < 0,05$ ) на 4-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19, которое поддерживалось на высоком уровне в последующие месяцы. Можно сделать вывод, что уровень экспрессии гена *IL1β* остается высоким после перенесенного заболевания COVID-19.



**Рисунок 1. Уровень экспрессии гена *IL1β* в носоглотке у лиц, перенесших заболевание COVID-19**

**Примечание.** По оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – относительные единицы от числа копий β-актина. Красным цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц с сопутствующей ССС патологией в анамнезе. Синим цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц с сопутствующей патологией дыхательных путей (ВДП и НДП) в анамнезе. Зеленым цветом – экспрессия гена *IL1β* у лиц без отягощенного анамнеза.

Figure 1. *IL1β* gene expression level in the nasopharynx of individuals who have had COVID-19 disease

Note. The x-axis represents time and groups; the y-axis shows relative units of β-actin copy number. Red color shows the expression of the *IL1β* gene in individuals with a history of concomitant CVD pathology. Blue color indicates *IL1β* gene expression in individuals with a history of concomitant respiratory tract pathology. Green color shows the expression of the *IL1β* gene in individuals without a significant medical history.

При изучении противовирусного цитокина *IL-28* нами было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии гена на слизистых оболочках ротоглотки и ротовой полости. Однако уровень экспрессии гена *IL28* сохранялся высоким во входных воротах инфекции, а именно в носоглотке. Сохраняется и высокий уровень экспрессии *TNFα* на уровне слизистого эпителия носоглотки.

Как было отмечено ранее, заболевание COVID-19 вызывает стойкие изменения в работе организма. Вирус SARS-CoV-2 запускает множество патофизиологических состояний, которые могут усугублять тяжелые хронические состояния пациентов [15]. На сегодняшний день существует множество работ о влиянии «цитокинового шторма» на сопутствующие заболевания в анамнезе у лиц с заболеванием COVID-19 [15, 16, 20]. Также множество исследований посвящено влиянию уровня экспрессии эффекторных молекул на развитие аутоиммунитета и тяжелых патофизиологических состояний [18, 22, 23]. Однако такие исследования в основном направлены на системный уровень. Интересно было оценить уровень экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек барьерных тканей (ротоглотка, носоглотка, ротовая полость) у лиц, перенесших заболевание COVID-19 с хроническими заболеваниями в анамнезе. Поскольку высокий уровень экспрессии как рецепторных, так и эффекторных молекул врожденного иммунитета был высоким на уровне слизистой оболочки носоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, было интересно посмотреть, как экспрессия эффекторных молекул будет ассоциирована с сопутствующими хроническими заболеваниями. В работе получены следующие результаты. Нами было выявлено (рис. 1), что у лиц с хронической сопутствующей патологией как сердечно-сосудистой, так и легочной системы (верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП)), перенесших заболевание COVID-19, уровень экспрессии *IL1β* сохраняется высоким на 4-й месяц после перенесенного заболевания.

Однако уровень экспрессии *IL1β* в дальнейшем снижается в 20 раз у группы лиц с хронической сопутствующей патологией легочной системы. Похожая картина наблюдается и у лиц с хронической сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Нами был выявлен высокий уровень экспрессии *IL1β* на уровне эпителиальных клеток носоглотки на 4-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19, который снижался в последующие месяцы (6-й месяц и 8-й месяц). Интересно отметить, что уровень экспрессии гена *IL1β* на уровне слизистой обо-

лочки носоглотки у лиц без хронических заболеваний в анамнезе исходно был низким, возрастал спустя полгода после перенесенного заболевания и затем снижался.

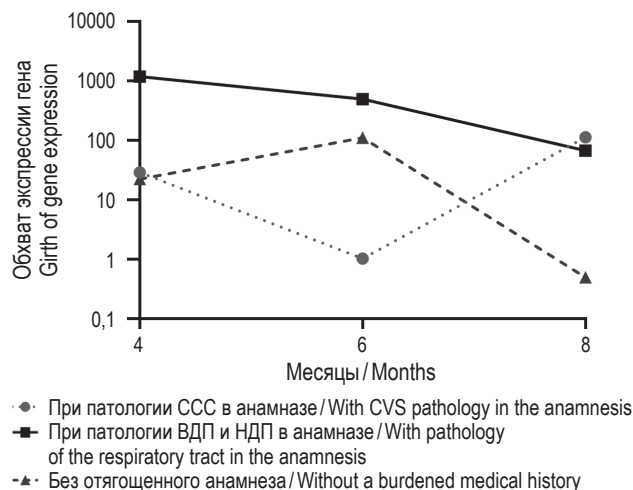
Относительно уровня экспрессии *TNFα* у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, наблюдалась следующая картина (рис. 2). При сопутствующих хронических легочных заболеваниях у лиц, переболевших COVID-19, исходно высокий уровень экспрессии *TNFα* на уровне эпителиальных клеток носоглотки в последующие месяцы после инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, плавно снижался (в 2,3 раза на 6-й месяц и 7,3 раза на 8-й месяц относительно исходного уровня). Другая картина наблюдалась у лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Нами было выявлено снижение уровня экспрессии в 28 раз *TNFα* на 4-6-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19. Однако на 8-й месяц после перенесенного заболевания COVID-19 наблюдается значительное увеличение уровня экспрессии *TNFα* на уровне слизистой оболочки носоглотки.

Экспрессия молекул врожденного иммунитета при COVID-19 и его осложнениях зависит от многих факторов, включая гормональный фон, метилирование ДНК, активность регуляторных белков и мРНК и т. д. Также значимое влияние на экспрессию белковых молекул могут оказывать индивидуальные вариации генома человека, а именно полиморфные маркеры в изучаемых генах иммунитета. В нашем исследовании мы проанализировали ассоциацию тяжелого течения COVID-19 с полиморфизмами в генах врожденного иммунитета: *IL28B* (rs12979860 и rs8099917), *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) и *TLR9* (rs352140 и rs5743836).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs5743836 в гене *TLR9* показал, что при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 аллель Т встречался в 7 раз чаще ( $p(Fi) < 0,001$ ; OR = 7,2; 95% ДИ = 3,4-15,3), а генотип ТТ – в 21 раз чаще по сравнению с контрольной группой ( $p(Fi) < 0,001$ ; OR = 21,4; 95% ДИ = 4,5-101,3) и почти в 10 раз чаще по сравнению с легким течением COVID-19 ( $p(Fi) = 0,029$ ; OR = 9,7; 95% ДИ = 1,1-89,6). Генотип ТС, напротив, в группе с тяжело протекающей инфекцией SARS-CoV-2 встречался значительно реже: в 3 раза по сравнению с контрольной группой ( $p(Fi) = 0,025$ ; OR = 0,3; 95% ДИ = 0,1-0,8) и в 11,5 раза по сравнению с легким течением ( $p(Fi) = 0,018$ ; OR = 0,09; 95% ДИ = 0,01-0,8). Также в группе с тяжело протекающей инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой реже встречалась гомозигота СС ( $p(Fi) = 0,001$ ; OR = 0,08; 95% ДИ = 0,02-0,4).

Данные представлены на рисунке 3. Анализ полиморфного маркера rs352140 в гене *TLR9* не выявил значимых ассоциаций с тяжелым течением COVID-19. Также мы рассмотрели два изучаемых маркера в гене *TLR9* в совокупности (rs352140&rs5743836) и изучили распространенность гаплотипов в изучаемых выборках. Статистически значимая разница была выявлена при анализе гаплотипа GATT, который встречался с частотой 0,302 в основной группе, а в группах сравнения обнаружен не был (рис. 4).

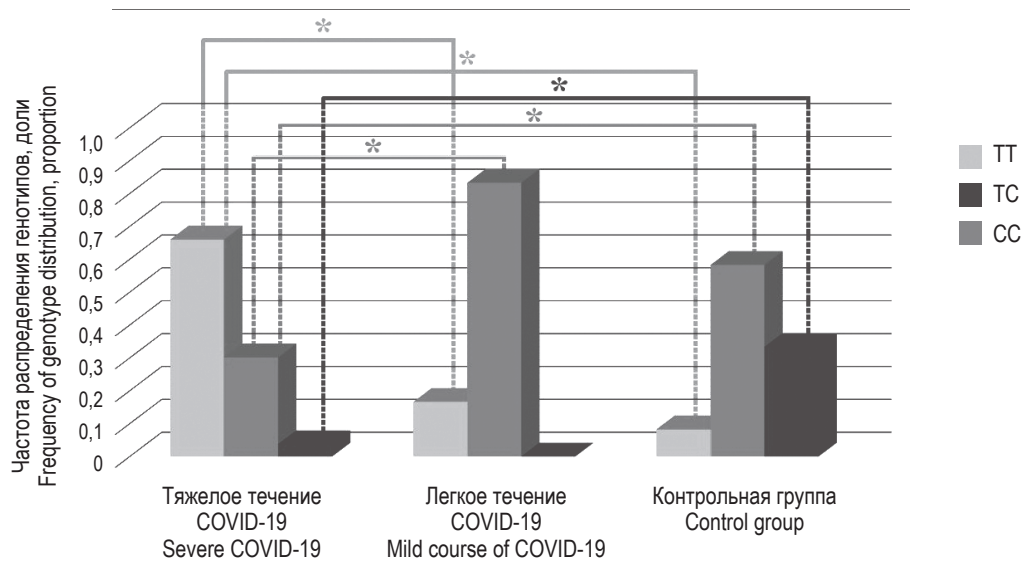
Исследование полиморфных маркеров rs11536889 и rs4986791 в гене *TLR4* не выявило непосредственной связи данных маркеров с тяжелым течением COVID-19. Однако анализ показал, что генотип СТ (rs4986791) ассоциирован с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 ( $p(Fi) = 0,044$ ), в то время как генотип СС при COVID-19 встречался значительно реже ( $p(Fi) = 0,025$ ). Анализ гаплотипов продемонстрировал следующую закономерность: в контрольной выборке встречались только гаплоти-



**Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *TNFα* в носоглотке у лиц, перенесших заболевание COVID-19**

**Примечание.** По оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – относительные единицы от числа копий β-актина. Красным цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц с сопутствующей ССС патологией в анамнезе. Синим цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц с сопутствующей патологией дыхательных путей (ВДП и НДП) в анамнезе. Зеленым цветом – экспрессия гена *TNFα* у лиц без отягощенного анамнеза.

Figure 2. Level of expression of the *TNFα* gene in the nasopharynx in individuals who have had COVID-19 disease  
Note. The x-axis represents time and groups; the y-axis shows relative units of β-actin copy number. Red color shows the expression of the *TNFα* gene in individuals with a history of concomitant CVD pathology. Blue color indicates the expression of the *TNFα* gene in individuals with a history of concomitant respiratory tract pathology. Green color – *TNFα* gene expression in individuals without a significant medical history.



**Рисунок 3. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs5743836 гена *TLR9* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. По оси абсцисс представлены исследуемые группы; по оси ординат представлена частота. \* –  $p \leq 0,05$ .

Figure 3. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs5743836 of the *TLR9* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. The x-axis represents the study groups, and the y-axis represents frequency. \*,  $p \leq 0.05$

пы GGCC (частота 0,917) и GCCC (0,083), в то время как при тяжелом течении COVID-19 помимо GGCC (0,658) и GCCC (0,178) встречались еще гаплотипы GGCT (0,137), GCCT (0,014) и GCTT (0,014). Статистический анализ также выявил, что при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 гаплотип GGCC встречался реже (OR = 0,2; 95% ДИ = 0,04-0,8), что продемонстрировано на рисунке 5.

Анализ полиморфных маркеров rs12979860 и rs8099917 в гене *IL28B* не выявил ассоциации с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2. Вероятно, выявленные нами изменения в экспрессии данного гена на уровне слизистых оболочек ВДП у лиц с COVID-19 могут быть вызваны другими факторами или генетическими особенностями индивидов.

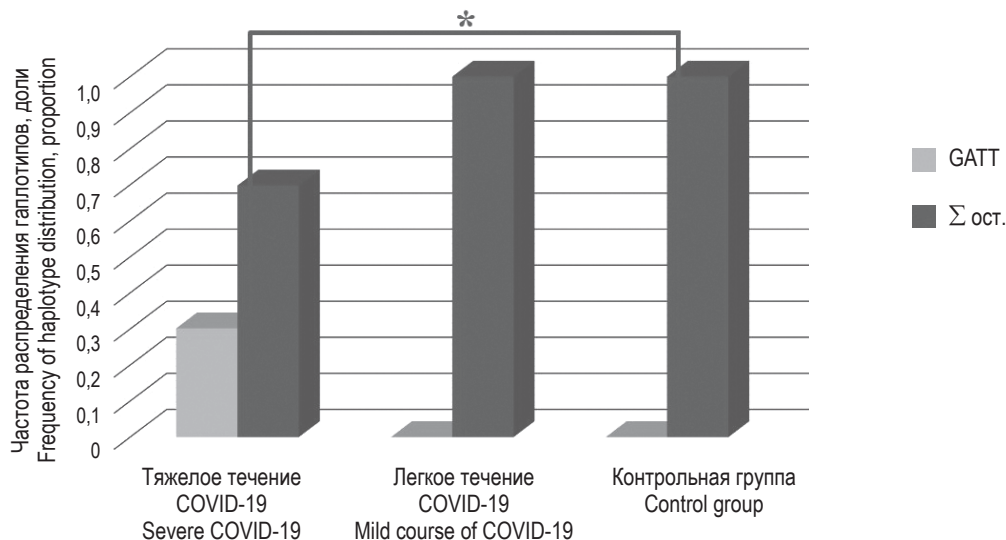
## Обсуждение

Увеличение уровня экспрессии генов молекул врожденного иммунитета можно объяснить тем, что количество мРНК коррелирует с уровнями воспаления и потенциального повреждения тканей, которое сохраняется после перенесения заболевания COVID-19 [6, 13, 14].

Высокий уровень экспрессии *IL1β* на слизистых оболочках носоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, может объясняться ролью *IL1β* в иммунном ответе, направленном на вирусные инфекции. Данный цитокин играет роль в рекрутировании и активации иммунных

клеток, не обладая при этом прямой противовирусной активностью. Через свой рецептор IL-1R1 он регулирует активацию провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, не нарушая при этом противовирусного ответа IFN. Помимо этого, данный цитокин активирует инфламмосомы для успешной элиминации вирусных частиц. В частности, некоторые исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень активации воспалительных инфламмосом NLRP3 в сочетании с продукцией IL-18 и IL-1β в дальнейшем отрицательно влияет на функцию [3, 19]. Возможно, именно гиперэкспрессия данных цитокинов на уровне слизистого эпителия носоглотки и ротоглотки в дальнейшем может вызывать когнитивные нарушения, характерные для лиц, перенесших заболевание COVID-19 в тяжелой форме течения. Также нами было показано, что у лиц с хроническими патологиями респираторной системы в анамнезе сохраняется высокий уровень экспрессии *IL1β*. Известно что, высокие уровни экспрессии *IL1β* являются прогностическими для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [27].

Относительно уровня экспрессии гена *IL28* было показано увеличение в течение до 8 месяцев после перенесенного COVID-19 во входных воротах инфекции, а именно в носоглотке. Н.Е. Davis и соавт. выяснили, что высокий уровень экспрессии и продукции IFNλ, может сохраняться высоким спустя более чем полгода с момента заболевания COVID-19 [8].

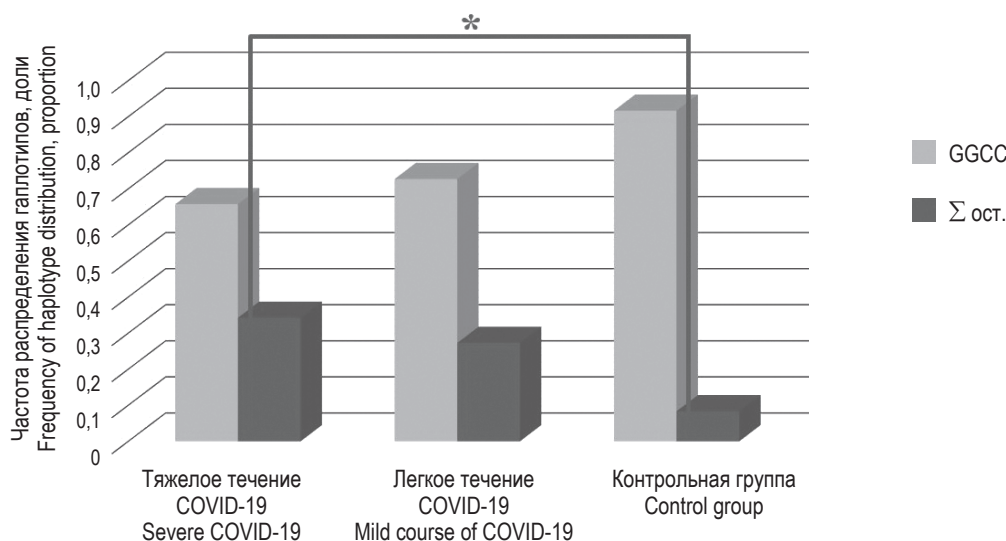


**Рисунок 4. Распределение частот гаплотипов GATT полиморфных маркеров rs352140 и rs5743836 гена *TLR9* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. См. примечание к рисунку 3.

Figure 4. Distribution of haplotype frequencies of GATT polymorphic markers rs352140 and rs5743836 of the *TLR9* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. As for Figure 3.



**Рисунок 5. Распределение частот гаплотипов GGCC полиморфных маркеров rs11536889 и rs4986791 гена *TLR4* в группах с тяжелым и легким течением коронавирусной инфекции и в контрольной группе**

Примечание. См. примечание к рисунку 3.

Figure 5. Distribution of frequencies of GGCC haplotypes of polymorphic markers rs11536889 and rs4986791 of the *TLR4* gene in groups with severe and mild coronavirus infection and in the control group

Note. As for Figure 3.

Изменение в сторону гиперэкспрессии *TNFα* возможно объяснить сохранностью локального умеренного воспаления. Известно, что при многих тяжелых вирусных заболеваниях на системном уровне сохраняется умеренная воспалительная реакция организма со значительными измене-

ниями уровней циркулирующих цитокинов, таких как IL-1 (IL-1α и IL-1β) и TNFα [26]. Однако клеточные механизмы на уровне мукозального иммунитета, их роль и их терапевтический потенциал еще предстоит изучить у выздоровевших пациентов. Увеличение уровня экспрессии гена

*TNF $\alpha$*  у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе объясняется тем, что при заболевании COVID-19 отмечается выраженное снижение количества лимфоцитов различных линий, включая Т-лимфоциты, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и регуляторные Т-лимфоциты. Иммуносупрессия, возникающая при инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным снижением защитной функции клеток иммунной системы, с возможностью потери аутоотолерантности к некоторым аутоантигенам. Однако в период реабилитации может происходить восстановление систем иммунитета, при котором может возникнуть нерегулируемый иммунологический ответ [4, 6].

Полученные в работе данные позволили предположить, что нарушения со стороны иммунной системы слизистой оболочки могут привести к усилению системного воспаления, которое связано с хроническими болезнями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Таким образом, поддержание мукозальной иммунной системы может иметь ключевое значение для предотвращения или смягчения осложнений хронических патологий.

## Заключение

В ходе проведенного нами исследования была показана прогностическая роль полиморфных маркеров и гаплотипов в генах *TLR9* (rs352140 и rs5743836) и *TLR4* (rs11536889 и rs4986791) в отношении риска развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Было выявлено, что генотип ТТ (rs5743836) и гаплотип GATT в гене *TLR9* повышают риск развития патологии в 21 и 8 раз соответственно. Также с тяжелым течением ассоциирована гетерозигота (rs4986791) в гене *TLR4*. Напротив, генотип ТС и гомозигота СС полиморфного маркера rs5743836 в гене *TLR9* при тяжелом течении COVID-19 встречались в 3 и 12 раз реже. Генотип СС (rs4986791) и гаплотип GGCC в гене *TLR4* также играли протективную роль в отношении тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2, снижая риск ее развития в 5 раз.

При изучении отдаленных последствий COVID-19 было выявлено, что у пациентов, перенесших заболевание, сохраняется дисбаланс

экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек ВДП. Наблюдается снижение уровня экспрессии как рецепторных молекул (TLR3, TLR7), так и факторов противовирусного иммунного ответа (IL28) в слизистых ротоглотки на фоне общего увеличения этих маркеров в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки. Эти изменения способны влиять на другие хронические заболевания, включающие в себя нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Таким образом, были изучены экспрессионные и генетические факторы врожденного иммунитета, приводящие к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 и, как следствие, к стойким изменениям в иммунной системе в течение длительного времени после выздоровления, что расширяет наши знания о молекулярно-генетических механизмах, связанных с длительным течением COVID-19. Кроме того, полученные в ходе исследования результаты могут помочь оценить риски развития тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и развивающихся впоследствии осложнений у госпитализированных пациентов.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова. Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования «НИИВС им. И.И. Мечникова» при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021).

Авторы благодарят сотрудников кафедры госпитальной терапии Педиатрического Факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова: академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии ПФ А.Г. Чучалина, а также профессора кафедры госпитальной терапии ПФ И.А. Баранову.

## Список литературы / References

1. Абрамова Н.Д., Сощенко Т.Д., Меремьянина Е.А., Солнцева В.К., Железняк В.Н., Свитич О.А. Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19 // *Терапия*, 2023. Т. 9, № 2. С. 7-13. [Abramova N.D., Soshchenko T.D., Meremyanina E.A., Solntseva V.K., Zheleznyak V.N., Svitich O.A. Expression of innate immunity TLR3 and TLR7 receptors at the level of the upper respiratory airways' mucosa in patients with severe COVID-19. *Terapiya = Therapy*, 2023, Vol. 9, no. 2, pp. 7-13. (In Russ.)]

2. Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Калюжная Н.О., Поддубиков А.В., Костинов М.П., Греченко В.В., Свитич О.А. Экспрессия и продукция цитокинов у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 603-610. [Abramova N.D., Meremyanina E.A., Kalyuzhnaya N.O., Poddubikov A.V., Kostinov M.P., Grechenko V.V., Svitich O.A. Cytokine expression and production in severe cases of SARS-CoV-2 infection. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 603-610. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13957-CEA.
3. Akbarialiabad H., Taghrir M.H., Abdollahi A., Ghahramani N., Kumar M., Paydar S., Razani B., Mwangi J., Asadi-Pooya A.A., Malekmakan L., Bastani B. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*, 2021, Vol. 49, no. 6, pp. 1163-1186.
4. Barison A., Aimo A., Castiglione V., Arzilli C., Lupón J., Codina P., Santiago-Vacas E., Cediel G., Emdin M., Bayes-Genis A. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020, Vol. 27, no. 10, pp. 1017-1025.
5. Botos I., Liu L., Wang Y., Segal D.M., Davies D.R. The toll-like receptor 3:dsRNA signaling complex. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, Vol.1789, no. 9-10, pp. 667-674.
6. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 145, 110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
7. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2021, Vol. 22, no. 8, pp. 609-632.
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 2021, Vol. 38, 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
9. Fathi F., Sami R., Mozafarpour S., Hafezi H., Motedayyen H., Arefnezhad R., Eskandari N. Immune system changes during COVID-19 recovery play key role in determining disease severity. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2020, Vol. 34, 2058738420966497. doi: 10.1177/2058738420966497.
10. Kawai T., Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 11, pp. 460-469.
11. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461.
12. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 5, pp. 2735-2739.
13. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol.*, 2014, Vol. 24, no. 6, pp. 360-369.
14. Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand. J. Immunol.*, 2021, Vol. 93, no. 3, e12989. doi: 10.1111/sji.12989.
15. Mitsi E., Diniz M.O., Reiné J., Collins A.M., Robinson R.E., Hyder-Wright A., Farrar M., Liatsikos K., Hamilton J., Onyema O., Urban B.C., Solórzano C., Belij-Rammerstorfer S., Sheehan E., Lambe T., Draper S.J., Weiskopf D., Sette A., Maini M.K., Ferreira D.M. Respiratory mucosal immune memory to SARS-CoV-2 after infection and vaccination. *Nat. Commun.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 6815. doi: 10.1038/s41467-023-42433-w.
16. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, Vol. 22, no. 2, pp. 240-273.
17. Nguyen H., Gazy N., Venketaraman V. A Role of intracellular Toll-like receptors (3, 7, and 9) in response to mycobacterium tuberculosis and co-infection with HIV. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no.17, 6148. doi: 10.3390/ijms21176148.
18. Pauwels N.S., Bracke K.R., Dupont L.L., Van Pottelberge G.R., Provoost S., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Lambrecht B.N., Joos G.F., Brusselle G.G. Role of IL-1 $\alpha$  and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 $\beta$  axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 5, pp. 1019-1028.
19. Puchner B., Sahanic S., Kirchmair R., Pizzini A., Sonnweber B., Wöll E., Mühlbacher A., Garimorth K., Dareb B., Ehling R., Wenter J., Schneider S., Brenneis C., Weiss G., Tancevski I., Sonnweber T., Löffler-Ragg J. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, 2021, Vol. 57, no. 2, pp. 189-198.
20. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 762-768.
21. Rajagopala S.V., Strickland B.A., Pakala S.B., Kimura K.S., Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Brown H.M., Freeman M.H., Wessinger B.C., Gupta V., Phillips E., Mallal S.A., Turner J.H., Das S.R. Mucosal Gene Expression

in Response to SARS-CoV-2 Is Associated with Viral Load. *J. Virol.*, 2023, Vol. 97, no. 2, e0147822. doi: 10.1128/jvi.01478-22.

22. Rao X., Huang X., Zhou Z., Lin X. An improvement of the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat. Bioinforma. Biomath.*, 2013, Vol. 3, no. 3, pp. 71-85.

23. Reikine S., Nguyen J. B., Modis Y. Pattern Recognition and Signaling Mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 342. doi: 10.3389/fimmu.2014.00342.

24. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*, Vol. 15, no. 3, 675. doi: 10.3390/v15030675.

25. Takaoka A., Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection. *Int. Immunol.*, 2019, Vol. 31, no. 8, pp. 477-488.

26. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, Vol. 6, no. 10, a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

27. Zhang G., Nie S., Zhang Z., Zhang Z. Longitudinal change of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 222 no. 2, pp. 183-188.

28. Zhao Z., Xie J., Yin M., Yang Y., Ding C., Gao Y., Ma X. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China. *Med. Mal. Infect.*, 2020, Vol. 50 no. 7, pp. 629-631.

---

**Авторы:**

**Абрамова Н.Д.** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Калужная Н.О.** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Меремьянина Е.А.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Богданова Е.А.** — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Свитич О.А.** — д.м.н., профессор РАН, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

---

**Authors:**

**Abramova N.D.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Kalyuzhnaya N.O.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

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

**Bogdanova E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, A. Vorobyov Department of Microbiology, Immunology and Virology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Svitich O.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Professor, A. Vorobyov Department of Microbiology, Immunology and Virology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 22.11.2024  
Отправлена на доработку 29.11.2024  
Принята к печати 23.03.2025

---

Received 22.11.2024  
Revision received 29.11.2024  
Accepted 23.03.2025