

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА HLA II КЛАССА НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 И ТЯЖЕСТЬ ПРОТЕКАНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Шевченко А. В. ¹,
Коненков В. И. ¹,
Прокофьев В. Ф. ¹,
Карасева А. А. ²,
Афанасьева А. Д. ²,
Логвиненко И. И. ²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Российская Федерация

EFFECT OF HLA CLASS II POLYMORPHISM ON SUSCEPTIBILITY TO SARS-COV-2 INFECTION AND SEVERITY OF THE INFECTION PROCESS

Shevchenko A. V. ^a,

Konenkov V. I. ^a,

Prokofiev V. F. ^a,

Karaseva A. A. ^b,

Afanaseva A. D. ^b,

Logvinenko I. I. ^b

^a Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation,

^b Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM - Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation

Резюме

Ряд исследований выявил связь генетических вариантов главного комплекса гистосовместимости, регулирующего экспрессию молекул человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) с особенностями протекания коронавирусной инфекции (COVID-19). Цель - определение связи между HLA полиморфизмом и COVID -19, а также тяжестью течения инфекционного процесса у пациентов Западно-Сибирского региона России. Обследовано 260 пациентов после двух месяцев реконвалесценции с диагнозом COVID-19. В группу сравнения вошли 372 жителя Новосибирской области. Проводилось генотипирование аллелей и групп аллелей с использованием тест-систем ДНК-технология, Москва. При статистической обработке результатов использовался пакет IBM SPSS Statistics 23 и Arlequin 3.5.2. Выявлено увеличение частоты *DRB1*15*; *DQA1*01:02* и снижение частот *DRB1*03*; *DQA1*01:03* и *DQB1*05:03* в группе пациентов с COVID-19 относительно контрольной группы. После внесения поправки Бонферрони достоверные различия сохранились только для *DQA1*01:02*. Выявлено три гаплотипа, достоверно различающиеся между группами без поправки на множественность. Частота *DRB1*07,15*; *DQA1*01:02,0201* и *DQB1*02,06:02-08* генотипов преобладала у пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения. Сочетания генотипов *DRB1*07,15-DQB1*02,06:02-08*; *DRB1*07,15-DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06:02-08*; *DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06-02-08* преобладали в группе переболевших относительно контрольной группы. Генотипы *DRB1*07,11*; *DRB1*11,15* и сочетания генотипов *DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01-DQB1*03:01,06:02-08*; *DRB1*07,11-DQA1*02:01,05:01*; *DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01*; *DRB1*11,15-DQB1*03:01,06:02-08* присутствовали только у пациентов с тяжелой формой течения болезни и полностью отсутствовали у пациентов с легким течением. Частоты *DRB1*11*; *DRB1*07,11* и *DRB1*07,11-DQA1*02:01,05:01* были выше в объединённой группе пациентов с тяжелым плюс средним течением болезни относительно группы пациентов с легким течением заболевания. Полученные результаты вносят определенный вклад в выяснение ассоциации полиморфизма генов HLA с COVID-19 не только у населения Западной Сибири, но и Российской Федерации в целом. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением размеров выборки, что, вероятно, позволит преодолеть порог значимости при введении поправок на множественность аллелей.

Ключевые слова: HLA полиморфизм; COVID-19; тяжесть болезни SARS-CoV-2; гаплотипы; генотипы.

Abstract

The conducted studies have revealed the potential role of genetic variants of the main histocompatibility complex, which regulates the expression of human leukocyte antigen molecules (HLA) in the course of coronavirus infection (COVID-19). The aim: The aim - determine the relationship between HLA polymorphism and COVID-19, as well as the severity of the infection process in patients of the West Siberian of Russia. 260 patients with COVID-19 were examined after two months of convalescence. The comparison group included 372 residents of the Novosibirsk region. Genotyping alleles and alleles groups was performed using DNA-technology test-systems, Moscow. The IBM SPSS Statistics 23 and Arlequin 3.5.2 were used for statistical processing. An increase DRB1*15; DQA1*01:02 and decrease DRB1*03; DQA1*01:03; DQB1*05:03 frequency were detected in the COVID-19 patient relative control group. Differences remained only for DQA1*01:02 after Bonferroni correction. Three haplotypes were identified, which differed between the groups without Bonferroni correction. DRB1*07,15; DQA1*01:02,0201 and DQB1*02,06:02-08 frequency prevailed in patients relative control group. DRB1*07,15-DQB1*02,06:02-08; DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06-02-08 and DRB1*07,15-DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06:02-08 combinations prevailed in COVID-19 patients relative control group. Genotypes DRB1*07,11; DRB1*11,15 and combinations DRB1*07,11-DQA1*02:01,05:01; DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01; DRB1*11,15-DQB1*03:01,06:02-08, DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01-DQB1*03:01,06:02-08 were present only in patients with severe disease. DRB1*11, DRB1*07,11 and DRB1*07,11-DQA1*02:01,05:01 were higher in the combined group with severe plus moderate severity of the disease relative to the group of patients with mild disease. These results obtained make a definite contribution to clarifying the role of HLA- polymorphism in COVID-19 not only in Western Siberia, but also in the Russian Federation as a whole. Researches are needed with an increase in sample size, which is likely to overcome the threshold of significance when correcting for the multiplicity of alleles.

Keywords: HLA polymorphism; COVID-19; SARS-CoV-2; severity of the disease; genotypes; haplotypes.

1 Введение

Множество факторов, таких как возраст, некоторые сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания), образ жизни могут способствовать восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, вызывающего короновиральную инфекцию COVID-19 и влиять на тяжесть ее протекания. Ряд исследований выявил потенциальную связь генетических вариантов главного комплекса гистосовместимости (МНС) с особенностями развития короновиральной инфекции.

Комплекс МНС, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3), представляет собой одну из наиболее полиморфных систем в геноме человека и играет центральную роль в регуляции иммунного ответа. В иммунном процессе главный комплекс гистосовместимости регулирует экспрессию молекул человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в организме человека [21]. HLA помогают иммунной системе распознавать чужеродные агенты, вызывая иммунный ответ. Полиморфизм HLA влияет на восприимчивость к вирусу и тяжесть заболевания, что выражается в разной способности разных людей реагировать на определенные антигены [19]. Существует три класса молекул HLA: класс I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), класс II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) и класс III, который кодируют белки, участвующие в таких функциях клеток, как передача сигнала, а также некоторые молекулы каскада комплемента [9, 22]. Из трех классов генов HLA класс I и класс II играют решающую роль в иммунном ответе организма, включая презентацию антигенов Т-лимфоцитам и распознавание собственных и чужеродных белков. Молекулы класса I представляют внутриклеточные пептиды Т-клеткам CD8+, в то время как молекулы класса II представляют внеклеточные пептиды Т-клеткам CD4+. Эти механизмы позволяют иммунной системе узнавать различные типы антигенов [21]. Кроме того, HLA-I и HLA-II демонстрируют перекрестную презентацию, а их способность связываться с вирусными фрагментами и представлять их Т-клеткам является строго регулируемой и чрезвычайно сложной [19, 21]. В ряде исследований, проведенных в различных популяциях, однозначно показано, что профили HLA пациентов, определяющие связывание аллелей HLA с пептидами SARS-CoV-2, могут влиять на начало и исход COVID-19 [13, 30]. Присутствие коротких вирусных пептидов SARS-CoV-2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток вызывает иммунный ответ Т-клеток. CD8 + Т-клетки в первую очередь запускают Т-клеточный ответ на связывающие пептиды HLA-I. CD4 + Т-клетки распознают связывающие пептиды класса HLA-II [25]. Функционально CD8 + Т-клетки устраняют внутриклеточные вирусные компоненты, тогда как CD4 + Т-клетки обладают более широким спектром функций, включая гомологичную помощь В- и Т-клеткам, содействие формированию памяти и цитотоксическую активность косвенно (например, через IFN γ) или напрямую против клеток-мишеней, экспрессирующих HLA-II [31]. Однако из-за высокого полиморфизма молекул

45 HLA и большого этнического разнообразия данные о частотах аллелей HLA
46 могут значительно различаться между популяциями и иногда давать
47 противоречивые результаты их ассоциированности с инфекциями, включая
48 короновиральную [19, 24]. Цель данного исследования - определение связи
49 между HLA полиморфизмом и COVID-19, а также тяжестью течения
50 инфекционного процесса у пациентов Западно-Сибирского региона России.

51 **2 Материалы и методы**

52 Пациенты. Обследовано 260 пациентов в возрасте 26-84 года
53 (53,09±13,22 года), из них 47,5% мужчины и 52,5% женщины. В исследование
54 включены пациенты после двух месяцев реконвалесценции с диагнозом
55 COVID-19, подтвержденным положительным анализом - РНК-коронавируса
56 SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличием антител IgG
57 к коронавирусу SARSCoV-2. Критерием исключения являлось наличие
58 сопутствующих острых или хронических заболеваний в фазе обострения или
59 неполной ремиссии. Все пациенты давали свое информированное согласие на
60 участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом
61 НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от
62 10.11.2020). Каждый пациент проходил анкетирование. Обследование
63 больных проводилось стандартизированной бригадой скрининга. Выделено 3
64 группы пациентов по анамнезу в соответствии с тяжестью течения COVID-19
65 в соответствии с российскими методическими рекомендациями [4]: 1 группа -
66 122 пациента с легким течением, 2 группа - 124 пациента с течением средней
67 тяжести, 3 группа - 14 пациентов с тяжелым течением инфекции. В группу
68 сравнения вошли 372 жителя Новосибирской области, соответствующие
69 группе пациентов по полу и возрасту без признаков инфекции на момент
70 обследования. В группы включались лица европеоидного происхождения,
71 говорящие на русском языке, считающих себя и своих родителей русскими,
72 проживающие на территории Новосибирской области в трех поколениях.

73 Генотипирование. Проводилось в режиме реального времени на уровне
74 аллелей и групп аллелей (низкое разрешение) согласно инструкции фирмы
75 производителя (ДНК-технология, Москва). Анализировались 13 групп
76 аллелей (специфичностей) по локусу *HLA-DRB1* (*01, *03, *04, *07, *08, *09,
77 *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16); 8 аллелей по локусу *HLA-DQA1* (*0101, *0102,
78 *0103, *0201, *0301, *0401, *0501, *0601); аллели (*0301, *0302, *0303, *0304,
79 *0305, *0501, *0503, *0601) и группы аллелей гена (*02,
80 *0401/*0402, *0502/*0504, *0602-8) по локусу *HLA-DQB1*. ДНК выделялась из
81 цельной периферической крови пациентов с использованием комплекта для
82 выделения ДНК проба-ГС-ГЕНЕТИКА (ДНК-технология, Москва) согласно
83 инструкции.

84 Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов
85 проводилась с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 23 и
86 специализированной программы объемной обработки результатов HLA-
87 типирования - Arlequin 3.5.2. При анализе результатов генетического
88 исследования локусов *HLA-DRB1**, *HLA-DQA1** и *HLA-DQB1** рассчитывали

89 частоту встречаемости аллелей, генотипов, полилокусных комбинаций
90 генотипов и гаплотипов. Частоты аллелей рассчитывали прямым подсчетом, а
91 частоты гаплотипов определялись методом максимального правдоподобия с
92 помощью EM-алгоритма для полилокусных данных. Распределение генотипов
93 по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие
94 равновесию Харди - Вайнберга, основанного на использовании точного
95 критерия Фишера. Сравнение альтернативных выборок с целью поиска
96 ассоциации с предрасположенностью к заболеванию и различным вариантам
97 его клинического течения проводилось с использованием показателя
98 отношение шансов (OR) и 95% доверительного интервал для OR (95% CI).
99 Уровень статистической значимости различий частот распределения
100 генетических признаков (аллелей, генотипов и гаплотипов) в сравниваемых
101 группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера для
102 четырехпольных таблиц. Статистически значимыми считались различия при p
103 $< 0,05$. В случаях множественных сравнений проводилось определение
104 скорректированного значения p с использованием поправки Бонферрони.

105 **3 Результаты**

106 Генотипирование локусов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* было
107 проведено у 372 здоровых лиц и 260 пациентов, переболевших COVID-19.
108 Частоты аллелей и генотипов анализируемых генов распределялись в
109 соответствии с законом Харди-Вайнберга. Выявлено увеличение частоты
110 *HLA-DRB1*15* (OR=1,47 $p=0,0228$), аллельного варианта *HLA-DQA1*01:02*
111 (OR=1,57 $p=0,0019$) и снижение частот *HLA-DRB1*03* (OR=0,62 $p=0,0200$),
112 *HLA-DQA1*01:03* (OR=0,61 $p=0,0302$), *HLA-DQB1*05:03* (OR=0,25 $p=0,0201$)
113 в группе пациентов с COVID-19 относительно контрольной группы. Однако
114 после внесения поправки Бонферрони на множественные сравнения
115 достоверные различия сохранились только для *HLA-DQA1*01:02* ($p_{\text{COR}}=$
116 0,0152) (Таблица 1).

117 Анализ гаплотипов в этих группах представлен в таблице 2. Из 101
118 потенциально возможного гаплотипа только три достоверно отличались
119 между группами. Из них два гаплотипа *DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602-08*
120 и *DRB1*14-DQA1*0101-DQB1*0503* являлись протективными (OR=0,44
121 $p=0,0044$ и OR=0,10 $p=0,0063$ без поправки Бонферрони), а гаплотип *DRB1*15-*
122 *DQA1*0103-DQB1*0602-08* преобладал у пациентов с Covid-19 (OR=13,07
123 $p=0,0008$ без поправки Бонферрони).

124 При анализе генотипов показано, что частота *DRB1*07,15;*
125 *DQA1*01:02,0201* и *DQB1*02,06:02-08* достоверно чаще встречались у
126 пациентов относительно контрольной группы (OR=2,64 $p=0,0221$, OR=2,42 $p=$
127 0,0064, OR=1,82 $p=0,0412$ соответственно). Напротив, генотип
128 *DQB1*05:01,06:02-08* преобладал в группе сравнения и достоверно реже
129 встречался в группе переболевших (OR=0,41 $p=0,0326$) (Таблица 3). Однако
130 после коррекции на множественность данные различия не сохраняли свою
131 статистическую значимость.

132 Проведенный нами анализ характера распределения сочетания
133 генотипов в двух анализируемых группах представлен в таблице 4. Три
134 сочетания генотипов преобладали в группе переболевших COVID-19
135 относительно группы сравнения: *DRB1*07,15-DQB1*02,06:02-08* (OR=4,84
136 $p=0,0044$); *DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06-02-08* (OR=2,59 $p=0,0448$) и
137 *DRB1*07,15-DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06:02-08* (OR=4,06 $p=0,0148$).
138 Кроме того, выявлено протективное сочетание HLA генотипов *DRB1*03,07-*
139 *DQA1*02:01,05:01* (OR=0,18 $p=0,0120$), частота которого в группе пациентов
140 достоверно ниже относительно контрольной группы. При этом введение
141 поправки Бонферрони нивелировало данные различия.

142 Предполагая, что особенности HLA полиморфизма могут быть связаны
143 с тяжестью течения инфекционного процесса, мы проанализировали
144 распределение частот HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в субгруппах
145 пациентов с течением заболевания разной степени тяжести. Нами не было
146 выявлено различий между распределением частот генотипов генов HLA между
147 группами со средней и тяжелой формой протекания COVID-19. Выявлен ряд
148 генотипов и их сочетаний, присутствующих в геноме пациентов с тяжелой
149 формой протекания инфекционного процесса, но отсутствующих у пациентов,
150 переболевших COVID-19 в легкой форме (таблица 5). Так, генотипы
151 *DRB1*07,11* и *DRB1*11,15* присутствовали только у пациентов с тяжелой
152 формой течения болезни. Аналогично, сочетания генотипов *DRB1*07,11-*
153 *DQA1*02:01,05:01*; *DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01*; *DRB1*11,15-*
154 *DQB1*03:01,06:02-08*; *DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01-DQB1*03:01,06:02-08*
155 не выявлены ни у одного пациента с легкой формой течения болезни. При этом
156 отношение шансов протекания заболевания в тяжелой форме достаточно
157 высоко для всех генотипов и их сочетаний без коррекционной поправки
158 (OR=28,38 $p=0,0099$). Кроме того частоты, аллельного варианта *DRB1*11*,
159 генотипов *DRB1*07,11* и *DRB1*07,11-DQA1*02:01,05:01* выше в
160 объединённой группе пациентов с тяжелой плюс средней тяжестью
161 протекания болезни относительно группы пациентов с легким течением
162 заболевания.

163 4 Обсуждение

164 Сложная природа COVID-19 ставит вопрос, в какой степени HLA, как
165 часть генетической структуры хозяина, способствует чувствительности к
166 развитию заболевания и прогнозу его течения. Несмотря на то, что
167 разрабатываются новые биоинформационные инструменты для
168 прогнозирования сродства между пептидами и молекулами HLA, включая
169 SARS-CoV-2 [8], распределение частот аллелей самых сильных и самых
170 слабых связывателей HLA, определенные с помощью статистического
171 моделирования могут существенно различаться между регионами [14, 15].
172 Так, в ряде исследований не установлено никакой связи между аллелями и
173 гаплотипами HLA II класса и заболеванием COVID-19 с использованием
174 статистического анализа с поправкой Бонферрони [16]. Аналогичные данные
175 получены и в ряде исследований, проведенных в России, где показано, что

176 после коррекции на множественность группы пациентов и популяционного
177 контроля не различаются по частотному профилю *HLA* генов II класса [1, 3, 5].
178 Напротив, есть данные, что наличие *HLA-DRB1*11:05*, *HLA-DRB1*04:01*,
179 *HLA-DRB1*13:05*, *HLA-DRB1*14:01*, *HLA-DRB1*15:01* может указывать на
180 устойчивость к заболеванию [7, 17]. Так, при разработке вакцин к SARS-CoV-
181 2 было показано высокое сродство связывания ряда эпитопов Т-лимфоцитов к
182 некоторыми аллелями *HLA*. Вероятно, наличие таких аллельных вариантов
183 способствует более адекватному ответу на инфекцию и, как следствие,
184 устойчивости к инфицированию [8]. Другие результаты свидетельствуют, что
185 *HLA-DRB1*07:35* и *HLA-DRB1*07:01* могут быть связаны с повышенной
186 восприимчивостью к SARS-CoV-2 у пациентов из Ирана [7], как и *HLA-*
187 *DRB1*15:01* у пациентов из Италии и Саудовской Аравии [18, 26], *HLA-*
188 *DRB1*15*, *HLA-DRB1*10* и *HLA DRB1*11* у пациентов из Англии [29], или
189 *HLA-DRB1*11* и *HLA-DRB1*12* в Буркина-Фасо [28], на значительную связь с
190 которыми указывают исследователи, проанализировавшие распределение
191 частот *HLA* аллелей у пациентов COVID-19. В то же время, многие
192 исследователи склонны ссылаться скорее на связь с тяжестью протекания
193 болезни, чем на восприимчивость к вирусу. Так, выявленная исследователями
194 Буркина-Фасо восприимчивость к инфекции носителей *HLA-DRB1*11* и *HLA-*
195 *DRB1*12* связана одновременно с легким и с бессимптомным ее течением [28].
196 На *HLA-DRB1*11:01* и *HLA-DRB1*04:03*, как на маркеры более тяжелого
197 течения заболевания указывают иранские и английские исследователи [7, 20].
198 Данные об *HLA*, как маркера риска тяжелого течения заболевания
199 подкрепляются заключением российских ученых, показавших, что
200 *DRB1*11:03* и *DRB1*07* чаще встречается у тяжелых пациентов [5, 6] и
201 согласуются с полученными в нашем исследовании результатами. Однако
202 механизм подобных связей в настоящее время не исследован.

203 Предполагается, что разногласия в оценке *HLA* ассоциированности с
204 SARS-CoV-2, особенно при типировании с высоким разрешением, могут быть
205 связаны как с пептидсвязывающей специфичностью *HLA* молекул, при
206 которой аминокислотные вариации в нескольких локусах изменяют тонкую
207 форму бороздки, или могут быть следствием крайне изменчивого
208 клинического фенотипа инфекции SARS-CoV-2 в разных анализируемых
209 группах, так и иметь популяционные особенности [10, 34, 35, 38]. Например,
210 *DRB1*15:01*, чаще встречающийся у лиц европейского происхождения, и
211 *DRB1*15:02*, преобладающий в Восточной и Юго-Восточной Азии
212 отличаются одной аминокислотой в позиции 86β, что влияет как на
213 специфичность связывания пептида, так и на гетеродимерную стабильность и
214 презентацию клеткам CD4 [27, 33]. При этом *DRB1*15:01* показывает
215 классический эффект гена иммунного ответа «с высоким ответом» в отличии
216 от *DRB1*15:02* [11].

217 Несмотря на то, что *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* относятся к слабым
218 связывателям инфекционных пептидов [14], их значимость в иммунном ответе
219 на инфекционные агенты не подвергается сомнению. Нами показано

увеличение частоты *DQA1*01:02* в группе пациентов относительно контрольной группы, причем достоверные различия сохраняются и при введении поправки Бонферрони. Мы также выявили увеличение частоты генотипов *DQA1*01:02,02:01* и *DQA1*01:02,02:01-DQB1*02,06:02-08* у пациентов относительно группы сравнения. Ранее показано, что аллели *DQA1*01:02* и *DQB1*06:02* обнаружены с более высокой частотой у тяжелых пациентов с короновиральной инфекцией в других популяциях [12, 17, 37]. Это подтверждено и исследователями России, которые показали, что вариант *DQB1*06:02-8* чаще встречается у пациентов, чем в группе сравнения [36]. Можно предположить, что у пациентов, обладающих данными *HLA* вариантами более низкая способность представлять антигены SARS-CoV-2, необходимые для формирования защитного репертуара Т-клеток, и они не способны сформировать быстрый и эффективный противовирусный иммунный ответ.

Помимо связанных с короновиральной инфекцией *HLA* аллелей и генотипов, нами были выявлены полилокусные генотипы, ассоциированные с тяжестью протекания инфекционного процесса. Так, полученные нами данные о комплексе *DRB1*11,15-DQA1*01:02,05:01-DQB1*03:01,06:02-08*, ассоциированным с тяжелым протеканием инфекционного процесса, согласуется с данными, полученными московскими коллегами, показавшими, что распространенным у переболевших COVID-19 пациентов был гаплотип *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8* [36]. Ранее показано, что у инфицированных носителей *DRB1*15:02* слабый или нулевой ответ Т-клеток как к спайковому белку, так и к нуклеопротеину после заражения, что предполагает большую вероятность заболевания и тяжелого течения болезни у этих пациентов [11]. При этом, было установлено, что гаплотип *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-08* является сцепленным и часто встречающимся у населения Западной Сибири [2]. Доказано неравновесное сцепление генов *HLA* региона и в других популяциях [23, 32, 35], что обязательно необходимо учитывать при анализе их ассоциированности с заболеваниями, в том числе вызванными инфекционными агентами. С другой стороны, *HLA* полиморфизм необходимо учитывать и при вакцинации. Показано, что, носители *DRB1*15:01* реагируют 4–6-кратным усилением ответа Т-клеток на S белок по сравнению с не-*DRB1*15:01* носителями с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2 [11]. Это может позволить в дальнейшем дифференцированно подходить, в том числе и к процессу вакцинации населения, учитывая персональный ответ на используемый препарат.

5 Заключение

Полученные результаты вносят определенный вклад в выяснение ассоциации полиморфизма генов *HLA* с COVID-19 не только у населения Западной Сибири, но и Российской Федерации в целом. При этом необходимы дальнейшие исследования с увеличением размеров выборки, что, вероятно, позволит преодолеть порог значимости при введении поправок на множественность аллелей.

264 **Благодарности**

265 Авторы благодарят лаборанта лаборатории клинической и
266 экспериментальной иммунологии НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН
267 Барсукову Галину Александровну за большой вклад в проведение
268 исследований.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Анализ частот аллельных вариантов генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* у пациентов, переболевших COVID-19 относительно контрольной группы

Table 1. Analysis of the frequencies of the *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, and *HLA-DQB1* genes in patients with COVID-19 relative to the control group

HLA II класса	аллельный вариант	Пациенты, COVID-19 N= 520	Контрольная группа N=744	OR	OR (95% CI)	P
HLA Class II	allelic variant	Patients COVID-19 N= 520	Control group N=744	OR	OR (95% CI)	P
<i>HLA-DRB1</i> *	01	74(14,23)	96(12,90)	1,12	0,81 - 1,55	0,5037
	03	38(7,31)	84(11,29)	0,62	0,41 - 0,92	0,0200
	04	60(11,54)	103(13,84)	0,81	0,58 - 1,14	0,2340
	07	82(15,77)	91(12,23)	1,34	0,97 - 1,85	0,0807
	08	10(1,92)	28(3,76)	0,50	0,24 - 1,04	0,0661
	09	11(2,12)	12(1,61)	1,32	0,58 - 3,01	0,5275
	10	4(0,77)	5(0,67)	1,15	0,31 - 4,29	1,0000
	11	61(11,73)	78(10,48)	1,13	0,80 - 1,62	0,5227
	12	12(2,31)	16(2,15)	1,07	0,50 - 2,29	0,8485
	13	60(11,54)	104(13,98)	0,80	0,57 - 1,13	0,2337
	14	7(1,35)	22(2,96)	0,45	0,19 - 1,06	0,0841
	15	83(15,96)	85(11,42)	1,47	1,06 - 2,04	0,0228
	16	18(3,46)	20(2,69)	1,30	0,68 - 2,48	0,5037
<i>HLA-DQA1</i> *	0101	78(15,00)	118(15,86)	0,94	0,69 - 1,28	0,6937
	0102*	124(23,85)	124(16,67)	1,57	1,18 - 2,07	0,0019
	0103	29(5,58)	66(8,87)	0,61	0,39 - 0,95	0,0302
	0201	82(15,77)	92(12,37)	1,33	0,96 - 1,83	0,0969
	0301	71(13,65)	114(15,32)	0,87	0,63 - 1,20	0,4200
	0401	10(1,92)	25(3,36)	0,56	0,27 - 1,18	0,1629
	0501	125(24,04)	204(27,42)	0,84	0,65 - 1,08	0,1928
	0601	1(0,19)	1(0,13)	1,43	0,09 - 22,94	1,0000
<i>HLA-DQB1</i> *	02	104(20,00)	127(17,07)	1,21	0,91 - 1,62	0,2086
	0301	93(17,88)	164(22,04)	0,77	0,58 - 1,02	0,0759
	0302	48(9,23)	76(10,22)	0,89	0,61 - 1,31	0,6311
	0303	38(7,31)	39(5,24)	1,43	0,90 - 2,26	0,1514
	0304	1(0,19)	4(0,54)	0,36	0,04 - 3,20	0,6542
	0305	3(0,58)	5(0,67)	0,86	0,20 - 3,60	1,0000
	0401/02	13(2,50)	25(3,36)	0,74	0,37 - 1,46	0,4077
	0501	80(15,38)	99(13,31)	1,18	0,86 - 1,63	0,3253

	0502/04	28(5,38)	24(3,23)	1,71	0,98 - 2,98	0,0621
	0503	3(0,58)	17(2,28)	0,25	0,07 - 0,85	0,0201
	0601	1(0,19)	8(1,08)	0,18	0,02 - 1,42	0,0903
	0602-08	108(20,77)	156(20,97)	0,99	0,75 - 1,30	0,9441

Примечания: N- количество аллелей; OR – отношения шансов; OR_CI95- 95% доверительный интервал OR; P уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний); *P_COR=0,0152 (скорректированное значение P с учетом поправки Бонферрони)

Notes: N - the number of alleles; OR - the odds ratio; OR_CI95 - the 95% confidence interval OR; P - the level of statistical significance of differences according to the exact Fisher test (two-way); *P_COR = 0.0152 (P value taking into account the Bonferroni correction)

Таблица 2. Анализ частот гаплотипов генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* у пациентов, переболевших COVID-19 относительно контрольной группы

Table 2. Analysis of the haplotype frequencies of the *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, and *HLA-DQB1* genes in patients with COVID-19 relative to the control group

HLA	гаплотипы	Пациенты Covid-19 N=520	группа сравнения N=744	OR	OR (95% CI)	P
HLA	haplotypes	Patients Covid-19 N=520	comparison group N=744	OR	OR (95% CI)	P
<i>DRB1-DQA1-DQB1</i>	13:0103:0602-08	16(3,12)	50(6,69)	0,44	0,25 - 0,78	0,0044
<i>DRB1-DQA1-DQB1</i>	14:0101:0503	1(0,19)	14(1,88)	0,10	0,01 - 0,77	0,0063
<i>DRB1-DQA1-DQB1</i>	15:0103:0602-08	8(1,50)	0(0,00)	13,07	1,65 - 103,48	0,0008

Примечания: В таблице представлены только гаплотипы, значимо различающиеся по двустороннему методу Фишера; N- количество гамет; OR – отношения шансов; OR_CI95- 95% доверительный интервал OR; P - уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний)

Notes: The table shows only haplotypes that differ significantly according to the bilateral Fischer test; N- the number of gametes; OR - the odds ratio; OR_CI95 - the 95% confidence interval OR; P is the level of statistical significance of differences according to the exact Fischer method (bilateral)

Таблица 3. Анализ частоты генотипов генов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 у пациентов, переболевших COVID-19 относительно контрольной группы

Table 3. Analysis of the frequency of HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 genotypes in patients with COVID-19 relative to the control group

HLA	генотипы	Пациенты Covid-19 N=260	группа сравнения N=372	OR	OR (95%CI)	P
HLA	genotypes	Patients Covid-19 N=260	comparison group N=372	OR	OR (95%CI)	P
<i>HLA-DRB1*</i>	<i>03,07</i>	2(0,77)	15(4,03)	0,18	0,04 - 0,81	0,0120
	<i>07,15</i>	16(6,15)	9(2,42)	2,64	1,15 - 6,08	0,0221
<i>HLA-DQA1*</i>	<i>0102,0201</i>	27(10,38)	17(4,57)	2,42	1,29 - 4,54	0,0064
<i>HLA-DQB1*</i>	<i>02,0602-08</i>	29(11,15)	24(6,45)	1,82	1,03 - 3,21	0,0412
	<i>0501,0602-08</i>	8(3,08)	27(7,26)	0,41	0,18 - 0,91	0,0326

Примечания: N-количество обследованных; OR – отношения шансов; OR_CI95- 95% доверительный интервал OR; P- уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний); В таблице представлены только генотипы, значимо различающиеся по двустороннему методу Фишера

Notes: N - the number of people examined; OR - the odds ratio; OR_CI95 - the 95% confidence interval OR; P- the level of statistical significance of differences according to the exact Fischer method (two-sided); The table shows only genotypes that differ significantly according to the two-sided Fischer method

Таблица 4. Анализ частоты сочетания генотипов генов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 у пациентов, переболевших COVID-19 относительно контрольной группы

Table 4. Analysis of the frequency of HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 genotypes combination in patients with COVID-19 relative to the control group

HLA	Сочетания генотипов	Пациенты Covid-19 N=260	группа сравнения N=372	OR	OR (95% CI)	P
HLA	Combinations of genotypes	Patients Covid-19 N=260	comparison group N=372	OR	OR (95% CI)	P
<i>DRB1</i> *- <i>DQA1</i> *	03,07-0201,0501	2(0,77)	15(4,03)	0,18	0,04 - 0,81	0,0120
<i>DRB1</i> *- <i>DQB1</i> *	07,15-02,0602-08	13(5,00)	4(1,08)	4,84	1,56 - 15,02	0,0044
<i>DQA1</i> *- <i>DQB1</i> *	0102,0201-02,0602-08	14(5,38)	8(2,15)	2,59	1,07 - 6,27	0,0448
<i>DRB1</i> *- <i>DQA1</i> *- <i>DQB1</i> *	07,15-0102,0201-02,0602-08	11(4,23)	4(1,08)	4,06	1,28 - 12,91	0,0148

Примечания: N- количество обследованных; OR – отношения шансов; OR_CI95- 95% доверительный интервал OR; P- уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний)

Notes: N-s the number of people examined; OR is the odds ratio; OR_CI95 - the 95% confidence interval OR; P- the level of statistical significance of differences according to the exact Fisher method (two-way)

Таблица 5. Анализ распределения частот генотипов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 между группами пациентов с тяжелой формой протекания заболевания относительно легкой формы.

Table 5. Analysis of the frequency distribution of HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 genotypes between groups of patients with severe and relatively mild forms of the disease.

HLA Аллели/генотипы / Сочетания генотипов	Пациенты со средней+ тяжелой формой Covid-19 N=138	Пациенты с тяжелой формой Covid-19 N=14	Пациенты с легкой формой Covid-19 N=122	OR	OR	OR_CI95	OR (95%CI)	P	P
HLA Alleles/genotypes/ Combinations of genotypes	Patients with average+ severe form Covid-19 N=138	Patients with severe form Covid-19 N=14	Patients with mild form Covid-19 N=122	OR	OR	OR_CI95	OR (95%CI)	P	P
1	2	3	4	2/4	3/4	2/4	3/4	2/4	3/4
<i>DRB1*11</i>	41(14,86)	5(17,86)	20(8,20)	1,95	2,43	1,11 - 3,44	0,84 - 7,10	0,0203	0,1554
<i>DRB1*07,11</i>	8(5,80)	2(14,29)	0(0,00)	8,45	28,38	1,06 67,68	-2,75 292,99	-0,0078	0,0099
<i>DRB1*11,15</i>	7(5,07)	2(14,29)	0(0,00)	7,45	28,38	0,92 60,47	-2,75 292,99	-0,0156	0,0099
<i>DRB1*07,11- DQA1* 0201,0501</i>	8(5,80)	2(14,29)	0(0,00)	8,45	28,38	1,06 67,68	-2,75 292,99	-0,0078	0,0099
<i>DRB111,15* DQA1* 0102,0501</i>	6(4,35)	2(14,29)	0(0,00)	6,47	28,38	0,79 53,38	-2,75 292,99	-0,0312	0,0099

<i>DRB1*11,15- DQB1* 0301,0602-08</i>	5(3,62)	2(14,29)	0(0,00)	5,51	28,38	0,65 46,40	-2,75 292,99	-0,0625	0,0099
<i>DRB1*11,15- DQA* 10102,0501- DQB1*0301,0602 -08</i>	5(3,62)	2(14,29)	0(0,00)	5,51	28,38	0,65 46,40	-2,75 292,99	-0,0625	0,0099

Примечания: N- количество обследованных; OR – отношения шансов, OR_CI95- 95% доверительный интервал OR, P- уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний)

Notes: N - the number of people examined; OR- the odds ratio, OR_CI95 - the 95% confidence interval, OR, P - the level of statistical significance of differences according to the exact Fischer method (two-way)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Шевченко Алла Владимировна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»;

Адрес: ул.Тимакова 2, Новосибирск, Россия, 630060;

Телефон: 8-952-901-36-80;

ORCID iD 0000-0001-5898-950X;

e-mail: shalla64@mail.ru

Shevchenko Alla V., PhD, Dr. Biol. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

address: 630060, Timakov Str. 2;

telephone: 8-952-901-36-80;

ORCID iD 0000-0001-5898-950X;

e-mail: shalla64@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Коненков Владимир Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный руководитель НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, ORCID iD 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Konenkov Vladimir I., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics RICEL- Branch of IC&G SB RAS, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Прокофьев Виктор Федорович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул.Тимакова 2, Новосибирск, Россия, 630060.

Prokof'ev Viktor F., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ORCID iD 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru

Карасева Александра Александровна – мл.науч.сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID iD 0000-0002-0423-5021, e-mail: Sas96@bk.ru

Karaseva Alexandra A., Junior Researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle IIPM — Branch of IC&G SB RAS, e-mail: Sas96@bk .ru

Афанасьева Алёна Дмитриевна – канд.мед.наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID iD 0000-0001-7875-1566, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Afanaseva Alena D., MD, PhD, head Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle IIPM — Branch of IC&G SB RAS, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID iD 0000-0003-1348-0253 111157@mail.ru

Logvinenko Irina I., Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine IIPM — Branch of IC&G SB RAS, e-mail: 111157@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА HLA II КЛАССА НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ
К ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 И ТЯЖЕСТЬ ПРОТЕКАНИЯ
ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

NAZVANIE STAT' I

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

HLA II КЛАССА ПРИ COVID – 19

HLA CLASS II IN COVID – 19

Ключевые слова: HLA полиморфизм; COVID-19; тяжесть болезни SARS-CoV-2; гаплотипы; генотипы.

Keywords: HLA polymorphism; COVID-19; SARS-CoV-2; severity of the disease; genotypes; haplotypes.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 7,

Количество таблиц – 5,

Количество рисунков – 0.

15.12.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С., Терентьева М.А., Глазанова Т.В., Ерохина Л.В., Беляева Е.В., Чечеткин А.В., Башкетова Н.С., Чхинджерия И.Г., Кожемякина М.А., Азаров Д.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Особенности распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших COVID-19 //Медицинская иммунология.- 2021.- Т.23,№ 3. – С.523-532.	Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S., Terentyeva M.A., Glazanova T.V., Erokhina L.V., Belyaeva E.V., Chechetkin A.V., Bashketova N.S., Chkhindzheria I.G., Kozhemyakina M.A., Azarov D.V., Kuznetsova R.N., Totolyan A.A. Distribution patterns of HLA-A*, B*, DRB1* allele groups among persons who underwent COVID-19. <i>Med Immunol</i> , 2021, Vol.23, no.3, pp.523-532.	doi:10.15789/1563-0625-DPO-2334
2	Голованова О.В., Коненков В.И., Шевченко А.В., Смольникова М.В. Частоты аллелей генов DRB1, DQA1, DQB1 и TNFA у пришлого населения Западной Сибири //Генетика. – 2009.- Т.45, № 8,- С. 1118-1124.	Golovanova O.V., Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Smolnikova M.V. Frequencies of the DRB1, DQA1, DQB1 and TNFA alleles in immigrant population of West Siberia. <i>Russian J Gent.</i> , 2009, Vol.45, no.8, pp.981-986.	eLIBRARY ID:12803400

3	Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Бубнова Л.Н. Иммуногенетические маркеры тяжести течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга. //Инфекция и иммунитет. -2024.- Т.14, №5.- С.891-899.	Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Glazanova T.V., Shilova E.R., Bubnova L.N. Immunogenetic markers of COVID-19 severity in St. Petersburg residents. <i>Russ J Infect Immun.</i> , 2024, Vol.14, no.5,pp.891-899.	doi:10.15789/2220-7619-IMO-17640
4	Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 от 22.02.2022. М., 2022. 233 с.	Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Version 15 dated 22.02.2022. Moscow, 2022. 233 p.	
5	Родникова Е.М., Дудина К.Р., Янкевич Т.Э., Кадочникова В.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. Полиморфизм генов HLA-A, -B, -DRB1 у пациентов с COVID-19. //Иммунология. -2024.-Т.45, №2.- С.150-161.	Rodnikova E.M., Dudina K.R., Yankevich T.E., Kadochnikova V.V., Boldyreva M.N., Trofimov D.Y. HLA-A, -B, -DRB1 genes polymorphism of in COVID-19 patients. <i>Immunol.</i> , 2024, Vol.45, no.2, pp.:150-161.	doi:10.33029/1816-2134-2024-45-2-150-161
6	Колубаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К., Крюков Е.В.,	Kolyubaeva S.N., Kondratenko A.A., Alkhazhe K., Kryukov E.V.,	doi: 10.23868/202110012

	<p>Чирский В.С., Качнов В.А., Глушаков Р.И., Свеклина Т.С., Мякошина Л.А., Тюрюпов М.С., Неронова Е.Г., Елисеева М.И. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести. // Гены и Клетки.- 2021.- Т.16, №3.- С.86-90.</p>	<p>Tsirski V.S., Kachnov V.A., Glushakov R.I., Sveklina T.S., Myakoshina L.A., Tyuryupov M.S., Neronova E.G., Eliseeva M.I. Investigation of HLA-DRB1 and IL28 gene polymorphism in patients with varying severity of COVID-19 infection. <i>Gen & Cell</i>, 2021, Vol.16, no.3, pp.86-90.</p>	
7	<p>Abolnezhadian F., Iranparast S., Shohan M., Shokati Eshkiki Z., Hamed M., Seyedtabib M., Nashibi R., Assarehzadegan M.A., Mard S.A., Shayesteh A.A., Neisi N., Makvandi M., Alavi S.M., Shariati G. Evaluation the frequencies of HLA alleles in moderate and severe COVID-19 patients in Iran: A molecular HLA typing study. <i>Heliyon.</i>, 2024, Vol.10, no.7, pp. e28528.</p>	<p>Abolnezhadian F., Iranparast S., Shohan M., Shokati Eshkiki Z., Hamed M., Seyedtabib M., Nashibi R., Assarehzadegan M.A., Mard S.A., Shayesteh A.A., Neisi N., Makvandi M., Alavi S.M., Shariati G. Evaluation the frequencies of HLA alleles in moderate and severe COVID-19 patients in Iran: A molecular HLA typing study. <i>Heliyon.</i>, 2024, Vol.10, no.7, pp. e28528.</p>	doi:10.1016/j.heliyon.2024.e28528
8	<p>Ahammad I., Lira S.S. Designing a novel mRNA vaccine against SARS-CoV-2: an</p>	<p>Ahammad I., Lira S.S. Designing a novel mRNA vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatics</p>	doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.213

	immunoinformatics approach. Int J Biol Macromol., 2020, Vol.26, no.162, pp.820-837.	approach. Int J Biol Macromol., 2020, Vol.26, no.162, pp.820-837.	
9	Alinaghi S., Karimi A., Barzegary A., Mojdeganlou H., Vahedi F., Mirghaderi S.P., Shobeiri P., Ramezani M., Konjdar6 P., Mirzapour P., Tantuoyir M.M., Mehraeen E., Dadras O., Voltarelli F. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. Eur J Med Res., 2022, Vol.27, no.1, pp.195.	Alinaghi S., Karimi A., Barzegary A., Mojdeganlou H., Vahedi F., Mirghaderi S.P., Shobeiri P., Ramezani M., Konjdar6 P., Mirzapour P., Tantuoyir M.M., Mehraeen E., Dadras O., Voltarelli F. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. Eur J Med Res., 2022, Vol.27, no.1, pp.195.	doi:10.1186/s40001-022-00824-7
10	Assarehzadegan M.A., Mard S.A., Shayesteh A.A., Neisi N., Makvandi M., Alavi S.M., Shariati G. Evaluation the frequencies of HLA alleles in moderate and severe COVID-19 patients in Iran: A molecular HLA typing study. Heliyon., 2024, Vol.10, no.7, pp.e28528.	Assarehzadegan M.A., Mard S.A., Shayesteh A.A., Neisi N., Makvandi M., Alavi S.M., Shariati G. Evaluation the frequencies of HLA alleles in moderate and severe COVID-19 patients in Iran: A molecular HLA typing study. Heliyon., 2024, Vol.10, no.7, pp.e28528.	doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28528
11	Astbury S., Reynolds C.J., Butler D.K., Muñoz-Sandoval D.C., Lin K., Pieper F.P., Otter A., Kouraki	Astbury S., Reynolds C.J., Butler D.K., Muñoz-Sandoval D.C., Lin K., Pieper F.P., Otter A., Kouraki A.,	doi: 10.1111/imm.13450

	A., Cusin L., Nightingale J., Vijay A., Craxford S., Aithal G.P., Tighe P.J., Gibbons J.M., Pade C., Joy G., Maini M., Chain B., Semper A., Brooks T., Ollivere B.J., McKnight Á., Noursadeghi M., Treibel T.A., Manisty C., Moon J.C., Valdes A.M., Boyton R.J., Altmann D.M. HLA-DR polymorphism in SARS-CoV-2 infection and susceptibility to symptomatic COVID-19. <i>Immunol.</i> , 2022, Vol.166, no.1, pp.68–77.	Cusin L., Nightingale J., Vijay A., Craxford S., Aithal G.P., Tighe P.J., Gibbons J.M., Pade C., Joy G., Maini M., Chain B., Semper A., Brooks T., Ollivere B.J., McKnight Á., Noursadeghi M., Treibel T.A., Manisty C., Moon J.C., Valdes A.M., Boyton R.J., Altmann D.M. HLA-DR polymorphism in SARS-CoV-2 infection and susceptibility to symptomatic COVID-19. <i>Immunol.</i> , 2022, Vol.166, no.1, pp.68–77.	
12	Augusto D.G., Hollenbach J.A. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. <i>Curr. Opin. Immunol.</i> , 2022, Vol.76, pp.102178.	Augusto D.G., Hollenbach J.A. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. <i>Curr. Opin. Immunol.</i> , 2022, Vol.76, pp.102178.	doi:10.1016/j.coi.2022.102178
13	Augusto D.G., Murdolo L.D., Chatzileontiadou D.S., Sabatino J.J., Yusufali T., Peyser N.D., Butcher X., Kizer K., Guthrie K., Murray V.W., Pae V., Sarvadhavabhatla S., Beltran F., Gill G. S., Lynch K.L., Yun C., Maguire C.T., Peluso M.J., Hoh R., Henrich T.J., Deeks S.G.,	Augusto D.G., Murdolo L.D., Chatzileontiadou D.S., Sabatino J.J., Yusufali T., Peyser N.D., Butcher X., Kizer K., Guthrie K., Murray V.W., Pae V., Sarvadhavabhatla S., Beltran F., Gill G. S., Lynch K.L., Yun C., Maguire C.T., Peluso M.J., Hoh R., Henrich T.J., Deeks S.G.,	doi:10.1038/s41586-023-06331-x

	Davidson M., Lu S., Goldberg S. A., Kelly J.D., Martin J.N., Vierra-Green C.A., Spellman S.R., Langton D.J., Dewar-Oldis M.J., Smith C., Barnard P.J., Lee S., Marcus G.M., Olgin J.E., Pletcher M.J., Maiers M., Gras S., Hollenbach J. A. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature, 2023, Vol.620, no7972, pp.128-136.	Davidson M., Lu S., Goldberg S. A., Kelly J.D., Martin J.N., Vierra-Green C.A., Spellman S.R., Langton D.J., Dewar-Oldis M.J., Smith C., Barnard P.J., Lee S., Marcus G.M., Olgin J.E., Pletcher M.J., Maiers M., Gras S., Hollenbach J. A. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature, 2023, Vol.620, no7972, pp.128-136.	
14	Barquera R., Collen E., Di D., Buhler S., Teixeira J., Llamas B., Nunes J.M., Sanchez-Mazas A. Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. HLA, 2020, Vol.96, no3, pp.277-298.	Barquera R., Collen E., Di D., Buhler S., Teixeira J., Llamas B., Nunes J.M., Sanchez-Mazas A. Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. HLA, 2020, Vol.96, no3, pp.277-298.	doi: 10.1111/tan.13956
15	Ben Shachar S., Barda N., Manor S., Israeli S., Dagan N., Carmi S., Balicer R., Zisser B., Louzoun Y. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and	Ben Shachar S., Barda N., Manor S., Israeli S., Dagan N., Carmi S., Balicer R., Zisser B., Louzoun Y. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and	doi: 10.1007/s10875-021-01071-x

	Severity of COVID-19 in the Israeli Population. J Clin Immunol., 2021, Vol.41, no.6, pp.1154-1161.	Severity of COVID-19 in the Israeli Population. J Clin Immunol., 2021, Vol.41, no.6, pp.1154-1161.	
16	Gutiérrez-Bautista J., Rodriguez-Nicolas A., Rosales-Castillo A., López-Ruz M., Martín-Casares A., Fernández-Rubiales A., Anderson P., Garrido F., Ruiz-Cabello F., López-Nevot M. Study of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 polymorphisms in COVID-19 patients. J. Microbio., Immunol. and Infect., 2022, Vol.55, no.3, pp.421-427.	Gutiérrez-Bautista J., Rodriguez-Nicolas A., Rosales-Castillo A., López-Ruz M., Martín-Casares A., Fernández-Rubiales A., Anderson P., Garrido F., Ruiz-Cabello F., López-Nevot M. Study of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 polymorphisms in COVID-19 patients. J. Microbio., Immunol. and Infect., 2022, Vol.55, no.3, pp.421-427.	doi:10.1016/j.jmii.2021.08.009
17	Hai N., Nhung V., Tam N., Ngoc T., Thuong M., Dai H., Duong N., Hai N., Ton N., Thach P., Ha N. HLA alleles associated with susceptibility and severity of the COVID-19 in Vietnamese. Hum Immunol., 2024, Vol.85, no.3, pp.110796.	Hai N., Nhung V., Tam N., Ngoc T., Thuong M., Dai H., Duong N., Hai N., Ton N., Thach P., Ha N. HLA alleles associated with susceptibility and severity of the COVID-19 in Vietnamese. Hum Immunol., 2024, Vol.85, no.3, pp.110796.	doi: 10.1016/j.humimm.2024.110796
18	Hajeer A., Jawdat D., Massadeh S., Aljawini N., Abedalthagafi M.S., Arabi Y.M., Alaamery M. Association between human leukocyte antigen alleles and COVID-19 disease severity. J	Hajeer A., Jawdat D., Massadeh S., Aljawini N., Abedalthagafi M.S., Arabi Y.M., Alaamery M. Association between human leukocyte antigen alleles and COVID-19 disease severity. J	doi:10.1016/j.jiph.2024.102498

	Infect.Pub.Heal., 2024, Vol.17, no.9, pp.102498.	Infect.Pub.Heal., 2024, Vol.17, no.9, pp.102498.	
19	Hoseinnezhad T., Soltani N., Ziarati S., Behboudi E., Mousavi M. The role of HLA genetic variants in COVID-19 susceptibility, severity, and mortality: A global review. J Clin Lab Anal., 2024, Vol.38, no.1-2, pp.e25005.	Hoseinnezhad T., Soltani N., Ziarati S., Behboudi E., Mousavi M. The role of HLA genetic variants in COVID-19 susceptibility, severity, and mortality: A global review. J Clin Lab Anal., 2024, Vol.38, no.1-2, pp.e25005.	doi: 10.1002/jcla.25005
20	Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A., Reiff G., Natu S., Darlay R., Burn J., Echevarria C. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. HLA, 2021, Vol.98, no.1, pp.14-22.	Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A., Reiff G., Natu S., Darlay R., Burn J., Echevarria C. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. HLA, 2021, Vol.98, no.1, pp.14-22.	doi: 10.1111/tan.14284
21	Lin F., Lin X., Fu B., Xiong Y., Zaky M.Y., Wu H. Functional studies of HLA and its role in SARS-CoV-2: Stimulating T cell response and vaccine development. Life Sci., 2023, Vol.315, pp. 121374.	Lin F., Lin X., Fu B., Xiong Y., Zaky M.Y., Wu H. Functional studies of HLA and its role in SARS-CoV-2: Stimulating T cell response and vaccine development. Life Sci., 2023, Vol.315, pp. 121374.	doi: 10.1016/j.lfs.2023.121374
22	Liu B., Shao Y., Fu R. Current research status of HLA in immunerelated diseases. Immun Inflamm Dis., 2021, Vol.9, no.2, pp.340-350.	Liu B., Shao Y., Fu R. Current research status of HLA in immunerelated diseases. Immun Inflamm Dis., 2021, Vol.9, no.2, pp.340-350.	doi: 10.1002/iid3.416

23	Meyer D., Aguiar V., Bitarello B., Brandt D., Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. Immunogenetics, 2018, Vol.70, no.1, pp.5-27.	Meyer D., Aguiar V., Bitarello B., Brandt D., Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. Immunogenetics, 2018, Vol.70, no.1, pp.5-27.	doi: 10.1007/s00251-017-1017-3
24	Migliorini F., Torsiello E., Spiezia F., Oliva F., Tingart M., Maffulli N. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. Eur J Med Res., 2021, Vol.26, no.1, pp.1-9.	Migliorini F., Torsiello E., Spiezia F., Oliva F., Tingart M., Maffulli N. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. Eur J Med Res., 2021, Vol.26, no.1, pp.1-9.	doi:10.1186/s40001-021-00563-1
25	Nelde A., Bilich T., Heitmann J.S., Maringer Y., Salih H.R., Roerden M., Lübke M., Bauer J., Rieth J., Wacker M., Peter A., Hörber S., Traenkle B., Kaiser P.D., Rothbauer U., Becker M., Junker D., Krause G., Strengert M., Schneiderhan-Marra N., Templin M.F., Joos T.O., Kowalewski D.J., Stos-Zweifel V., Fehr M., Rabsteyn A., Mirakaj V., Karbach J., Jäger E., Graf M., Gruber L.C., Rachfalski D., Preuß B., Hagelstein I., Märklin M., Bakchoul T., Gouttefangeas C.,	Nelde A., Bilich T., Heitmann J.S., Maringer Y., Salih H.R., Roerden M., Lübke M., Bauer J., Rieth J., Wacker M., Peter A., Hörber S., Traenkle B., Kaiser P.D., Rothbauer U., Becker M., Junker D., Krause G., Strengert M., Schneiderhan-Marra N., Templin M.F., Joos T.O., Kowalewski D.J., Stos-Zweifel V., Fehr M., Rabsteyn A., Mirakaj V., Karbach J., Jäger E., Graf M., Gruber L.C., Rachfalski D., Preuß B., Hagelstein I., Märklin M., Bakchoul T., Gouttefangeas C.,	. doi: 10.1038/s41590-020-00808-x

	Kohlbacher O., Klein R., Stevanović S., Rammensee H.G., Walz J.S. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. Nat Immunol., 2021, Vol.22, no.1, pp.74-85	Kohlbacher O., Klein R., Stevanović S., Rammensee H.G., Walz J.S. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. Nat Immunol., 2021, Vol.22, no.1, pp.74-85.	
26	Novelli A., Andreani M., Biancolella M., Liberatoscioli L., Passarelli C., Colona V., Rogliani P., Leonardis F., Campana A., Carsetti R., Andreoni M., Bernardini S., Novelli G., Locatelli F. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. HLA, 2020, Vol.96, no.5, pp.610-614.	Novelli A., Andreani M., Biancolella M., Liberatoscioli L., Passarelli C., Colona V., Rogliani P., Leonardis F., Campana A., Carsetti R., Andreoni M., Bernardini S., Novelli G., Locatelli F. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. HLA, 2020, Vol.96, no.5, pp.610-614.	doi: 10.1111/tan.14047
27	Ong B., Willcox N., Wordsworth P., Beeson D., Vincent A., Altmann D., Lanchbury J.S., Harcourt G.C., Bell J.I., Newsom-Davis J. Critical role for the Val/Gly86 HLA-DR beta dimorphism in autoantigen presentation to human T cells. Proc Natl Acad Sci USA., 1991, Vol.88, pp.7343–7347.	Ong B., Willcox N., Wordsworth P., Beeson D., Vincent A., Altmann D., Lanchbury J.S., Harcourt G.C., Bell J.I., Newsom-Davis J. Critical role for the Val/Gly86 HLA-DR beta dimorphism in autoantigen presentation to human T cells. Proc Natl Acad Sci USA., 1991, Vol.88, pp.7343–7347.	doi: 10.1073/pnas.88.16.7343

28	Ouedraogo A.R., Traoré L., Ouattara A.K., Ouedraogo A.R., Zongo S.V., Savadogo M., Lallogo T.D., Sombie H.K., Sorgho P.A., Ouedraogo T.C., Djigma F.W., Lamien A.S., Yonli A.T., Lompo O.M., Simporé J. Association of HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*12 gene polymorphism with COVID-19 in Burkina Faso. BMC Med Genomics, 2023, Vol.16, no.1, pp.246.	Ouedraogo A.R., Traoré L., Ouattara A.K., Ouedraogo A.R., Zongo S.V., Savadogo M., Lallogo T.D., Sombie H.K., Sorgho P.A., Ouedraogo T.C., Djigma F.W., Lamien A.S., Yonli A.T., Lompo O.M., Simporé J. Association of HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*12 gene polymorphism with COVID-19 in Burkina Faso. BMC Med Genomics, 2023, Vol.16, no.1, pp.246.	doi: 10.1186/s12920-023-01684-8
29	Poulton K., Wright P., Hughes P., Savic S., Welberry Smith M., Guiver M., Morton M., van Dellen D., Tholouli E., Wynn R., Clark B. A role for human leucocyte antigens in the susceptibility to SARS-Cov-2 infection observed in transplant patients. Int J Immunogenet., 2020, Vol.47, no.4, pp.324-328.	Poulton K., Wright P., Hughes P., Savic S., Welberry Smith M., Guiver M., Morton M., van Dellen D., Tholouli E., Wynn R., Clark B. A role for human leucocyte antigens in the susceptibility to SARS-Cov-2 infection observed in transplant patients. Int J Immunogenet., 2020, Vol.47, no.4, pp.324-328.	doi: 10.1111/iji.12505
30	Romero-López J., Carnalla-Cortés M., Pacheco-Olvera D., Ocampo-Godínez J., Oliva-Ramírez J., Moreno-Manjón J., Bernal-Alferes B., López-Olmedo N., García-Latorre E., Domínguez-López M.,	Romero-López J., Carnalla-Cortés M., Pacheco-Olvera D., Ocampo-Godínez J., Oliva-Ramírez J., Moreno-Manjón J., Bernal-Alferes B., López-Olmedo N., García-Latorre E., Domínguez-López M.,	doi: 10.1002/jmv.26561

	Reyes-Sandoval A., Jiménez-Zamudio L. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. J Med Virol., 2021, Vol.93, no.4, pp.2029-2038.	Reyes-Sandoval A., Jiménez-Zamudio L. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. J Med Virol., 2021, Vol.93, no.4, pp.2029-2038.	
31	Sahin U., Muik A., Vogler I., Derhovanessian E., Kranz L., Vormehr M., Quandt J., Bidmon N., Ulges A., Baum A., Pascal K.E., Maurus D., Brachtendorf S., Lörks V., Sikorski J., Koch P., Hilker R., Becker D., Eller A.K., Grützner J., Tonigold M., Boesler C., Rosenbaum C., Heesen L., Kühnle M.C., Poran A., Dong J.Z., Luxemburger U., Kemmer-Brück A., Langer D., Bexon M., Bolte S., Palanche T., Schultz A., Baumann S., Mahiny A., Boros G., Reinholz J., Szabó G., Karikó K., Shi P., Fontes-Garfias C., Perez J., Cutler M., Cooper D., Kyratsous C., Dormitzer P., Jansen K., Türeci O.	Sahin U., Muik A., Vogler I., Derhovanessian E., Kranz L., Vormehr M., Quandt J., Bidmon N., Ulges A., Baum A., Pascal K.E., Maurus D., Brachtendorf S., Lörks V., Sikorski J., Koch P., Hilker R., Becker D., Eller A.K., Grützner J., Tonigold M., Boesler C., Rosenbaum C., Heesen L., Kühnle M.C., Poran A., Dong J.Z., Luxemburger U., Kemmer-Brück A., Langer D., Bexon M., Bolte S., Palanche T., Schultz A., Baumann S., Mahiny A., Boros G., Reinholz J., Szabó G., Karikó K., Shi P., Fontes-Garfias C., Perez J., Cutler M., Cooper D., Kyratsous C., Dormitzer P., Jansen K., Türeci O.	doi: 10.1038/s41586-021-03653-6

	BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. <i>Nature.</i> , 2021, Vol.595, no.7868, pp.572-577.	BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. <i>Nature.</i> , 2021, Vol.595, no.7868, pp.572-577.	
32	Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J.K. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. <i>J Hum Genet.</i> , 2009, Vol.54, no.1, pp.15–39.	Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J.K. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. <i>J Hum Genet.</i> , 2009, Vol.54, no.1, pp.15–39.	doi: 10.1038/jhg.2008.5
33	Smith K.J., Pyrdol J., Gauthier L., Wiley D.C., Wucherpfennig K.W. Crystal structure of HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) complexed with a peptide from human myelin basic protein. <i>J Exp Med.</i> , 1998, Vol.188, pp.1511–1520.	Smith K.J., Pyrdol J., Gauthier L., Wiley D.C., Wucherpfennig K.W. Crystal structure of HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) complexed with a peptide from human myelin basic protein. <i>J Exp Med.</i> , 1998, Vol.188, pp.1511–1520.	doi: 10.1084/jem.188.8.1511
34	Sousa E., Ligeiro D., Lérias J.R., Zhang C., Agrati C., Osman M., El-Kafrawy S., Azhar E.I., Ippolito G., Wang F.S., Zumla A., Maeurer M. Mortality in COVID-19 disease patients: Correlating the association of major histocompatibility complex (MHC) with severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2)	Sousa E., Ligeiro D., Lérias J.R., Zhang C., Agrati C., Osman M., El-Kafrawy S., Azhar E.I., Ippolito G., Wang F.S., Zumla A., Maeurer M. Mortality in COVID-19 disease patients: Correlating the association of major histocompatibility complex (MHC) with severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2)	doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.016

	variants. Int J Infect Dis., 2020, Vol.98, pp.454-459.	variants. Int J Infect Dis., 2020, Vol.98, pp.454-459.	
35	Srivastava A., Hollenbach J. The immunogenetics of COVID-19. Immunogenetics., 2023,no.75, pp.309-320.	Srivastava A., Hollenbach J. The immunogenetics of COVID-19. Immunogenetics., 2023,no.75, pp.309-320.	doi:10.1007/s00251-022-01284-3
36	Troshina E., Yukina M., Nuralieva N., Vasilyev E., Rebrova O., Akhmatova R., Ikonnikova A., Savvateeva E., Gryadunov D., Melnichenko G., Mokrysheva N. Association of Alleles of Human Leukocyte Antigen Class II Genes and Severity of COVID-19 in Patients of the 'Red Zone' of the Endocrinology Research Center, Moscow, Russia. Diseases, 2022, Vol.10, no.4 pp.99.	Troshina E., Yukina M., Nuralieva N., Vasilyev E., Rebrova O., Akhmatova R., Ikonnikova A., Savvateeva E., Gryadunov D., Melnichenko G., Mokrysheva N. Association of Alleles of Human Leukocyte Antigen Class II Genes and Severity of COVID-19 in Patients of the 'Red Zone' of the Endocrinology Research Center, Moscow, Russia. Diseases, 2022, Vol.10, no.4 pp.99.	doi: 10.3390/diseases10040099
37	Warren R.L., Birol I. Retrospective in silico HLA predictions from COVID-19 patients reveal alleles associated with disease prognosis. medRxiv, 2020,	Warren R.L., Birol I. Retrospective in silico HLA predictions from COVID-19 patients reveal alleles associated with disease prognosis. medRxiv, 2020,	doi: 10.1101/2020.10.27.20220863
38	Wragg K.M., Lee W.S., Koutsakos M., Tan H.X., Amarasena T., Reynaldi A., Gare G., Konstandopoulos P., Field K.R.,	Wragg K.M., Lee W.S., Koutsakos M., Tan H.X., Amarasena T., Reynaldi A., Gare G., Konstandopoulos P., Field K.R.,	doi: 10.1038/s41590-022-01175-5

	Esterbauer R., Kent H.E., Davenport M.P., Wheatley A.K., Kent S.J., Juno J.A. Establishment and recall of SARS-CoV-2 spike epitope-specific CD4+ T cell memory. Nat Immunol., 2022, Vol.23, no.5,pp.768-780.	Esterbauer R., Kent H.E., Davenport M.P., Wheatley A.K., Kent S.J., Juno J.A. Establishment and recall of SARS-CoV-2 spike epitope-specific CD4+ T cell memory. Nat Immunol., 2022, Vol.23, no.5,pp.768-780.	
--	--	--	--