

Однонуклеотидные варианты в генах системы интерферонов у коренных и некоренных жителей Архангельской области

Е.А. Кригер¹, О.В. Самодова¹, Н.А. Бебякова¹, А.В. Кудрявцев¹, Л.В. Иванова¹,
Р.В. Самойликов², М.Б. Потапова², В.К. Солнцева³, Е.А. Меремьянина², О.А. Свитич^{2,3}

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия;

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Помимо климатических и социальных факторов, индивидуальную восприимчивость жителей Севера к инфекционным заболеваниям определяют варианты нуклеотидных последовательностей в генах системы интерферонов. Белковые продукты этих генов участвуют в реализации иммунного ответа.

Цель исследования. Оценить распространённость однонуклеотидных вариантов в генах системы интерферонов (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR1*, *IFNL4* (IL-28B)) у коренных и некоренных жителей Архангельской области.

Методы. Мы провели одномоментное исследование на случайной выборке взрослого населения Архангельска в возрасте от 43 до 74 лет (N=232, доля мужчин — 36,6%). Протокол исследования включал опрос участников и молекулярно-генетический анализ для определения аллелей и генотипов следующих однонуклеотидных вариантов: rs2257167 гена *IFNAR1*, rs2229207 гена *IFNAR2*, rs1327474 гена *IFNGR1*, rs12979860 гена *IFNL4* (IL-28B), rs8099917 гена *IFNL4* (IL-28B). Оценили соответствие наблюдаемого распределения генотипов в группах коренных и некоренных жителей ожидаемому распределению по закону Харди–Вайнберга и сравнили распределения между группами.

Результаты. Исследуемая группа включала 86 коренных и 146 некоренных жителей Архангельской области. У некоренных жителей распределение генотипов не соответствовало закону Харди–Вайнберга для варианта rs2229207 гена *IFNAR2* и rs12979860 гена *IFNL4* (IL-28B) из-за повышенного числа гетерозигот. В то же время для варианта rs1327474 гена *IFNGR1* число гетерозигот было ниже ожидаемого. Частота аллеля С rs2229207 гена *IFNAR2*, ассоциированного с риском тяжёлого течения вирусных инфекций, у жителей Архангельской области превышала частоту встречаемости данного аллеля в популяциях Европы и мира. Гомозиготный генотип СС rs2229207 гена *IFNAR2* встречался значительно реже среди коренного населения Архангельской области (2,6%) по сравнению с некоренными жителями (11,2%). Среди некоренного населения наблюдали более высокую частоту гетерозиготного генотипа СТ rs1327474 гена *IFNGR1*.

Заключение. Мы выявили особенности генетической структуры популяции взрослого населения Архангельской области, обусловленные миграцией жителей других регионов на Север. Эти особенности отражают повышенную распространённость генетических маркеров восприимчивости к вирусным инфекциям у некоренного населения Европейского Севера.

Ключевые слова: однонуклеотидные варианты; гены; интерфероны; коренное население; Россия; Север.

Как цитировать:

Кригер Е.А., Самодова О.В., Бебякова Н.А., Кудрявцев А.В., Иванова Л.В., Самойликов Р.В., Потапова М.Б., Солнцева В.К., Меремьянина Е.А., Свитич О.А. Однонуклеотидные варианты в генах системы интерферонов у коренных и некоренных жителей Архангельской области // Экология человека. 2025. Т. 32, № 2. С. XXX–XXX. DOI: 10.17816/humeco678036 EDN: IIOVJH

Single nucleotide variants in interferon system genes in native and non-native residents of the Arkhangelsk region

Ekaterina A. Krieger¹, Olga V. Samodova¹, Natalia A. Bebyakova¹, Alexander V. Kudryavtsev¹, Liudmila V. Ivanova¹, Roman V. Samoilikov², Mariia B. Potapova², Viktoriia K. Solntseva³, Ekaterina A. Meremianina², Oxana A. Svitich^{2,3}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In addition to climatic and social conditions, the individual susceptibility of Northern residents to infectious diseases is determined by nucleotide sequence variants in the genes of the interferon system, whose protein products are involved in the immune response.

AIM: To assess the prevalence of single nucleotide variants in the interferon system genes (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR1*, *IFNL4* (*IL-28B*)) among native and non-native residents of the Arkhangelsk region.

METHODS: A cross-sectional study was conducted involving a random sample of the adult population of Arkhangelsk aged 43 to 74 years (N=232, with 36.6% males). The study protocol included an interview and molecular genetic analysis to determine the alleles and genotypes of the variants *rs2257167* (*IFNAR1*), *rs2229207* (*IFNAR2*), *rs1327474* (*IFNGR1*), *rs12979860* (*IFNL4* (*IL-28B*)), *rs8099917* (*IFNL4* (*IL-28B*)). The genotypes distribution observed in the native and non-native groups was compared with the distribution expected under the Hardy-Weinberg equilibrium, and the observed distributions were compared between the groups.

RESULTS: The study group included 86 native and 146 non-native residents of the Arkhangelsk region. Among non-native residents, the distribution of genotypes for the variants *rs2229207* in the *IFNAR2* gene and *rs12979860* in the *IFNL4* (*IL-28B*) gene did not conform to the Hardy-Weinberg equilibrium, which was associated with a higher number of observed heterozygotes. In contrast, for *rs1327474* in the *IFNGR1* gene, the number of heterozygotes was lower than expected. The prevalence of the C allele of *rs2229207* in the *IFNAR2* gene, which is associated with the risk of severe viral infections, among residents of the Arkhangelsk region exceeded the frequency of this allele in Europe and worldwide. The homozygous CC genotype of *rs2229207* in the *IFNAR2* gene was significantly less frequent among the native residents of the Arkhangelsk region (2.6%) compared with non-native residents (11.2%). In the non-native population, a higher frequency of the heterozygous CT genotype of *rs1327474* in the *IFNGR1* gene was observed.

CONCLUSION: The study revealed specific features of the genetic structure of the adult population in the Arkhangelsk region, influenced by the migration of residents from other regions to the North. These findings indicate a higher prevalence of genetic markers associated with susceptibility to viral infections among the non-native (newcomer) population of the European North.

Keywords: single nucleotide variants; genes; interferons; native population; Russian Federation; North.

To cite this article:

Krieger EA, Samodova OV, Bebyakova NA, Kudryavtsev AV, Ivanova LV, Samoilikov RV, Potapova MB, Solntseva VK, Meremianina EA, Svitich OA. Single nucleotide variants in interferon system genes in native and non-native residents of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2025;32(2):XX–XX. DOI: 10.17816/humeco678036 EDN: IIOVJH

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco678036>

EDN: IIOVJH

Single nucleotide variants in interferon system genes in native and non-native residents of the Arkhangelsk region

Ekaterina A. Krieger¹, Olga V. Samodova¹, Natalia A. Bebyakova¹, Alexander V. Kudryavtsev¹, Liudmila V. Ivanova¹, Roman V. Samoilikov², Mariia B. Potapova², Viktoriia K. Solntseva³, Ekaterina A. Meremianina², Oxana A. Svitich^{2,3}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

摘要

引用本文:

Krieger EA, Samodova OV, Bebyakova NA, Kudryavtsev AV, Ivanova LV, Samoilikov RV, Potapova MB, Solntseva VK, Meremianina EA, Svitich OA. Single nucleotide variants in interferon system genes in native and non-native residents of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2025;32(2):XX–XX. DOI: 10.17816/humeco678036 EDN: IIOVJH

收到: 02.04.2025

接受: 19.06.2025

发布日期: 12.07.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Проживание в неблагоприятных климатических условиях Севера существенно влияет на функционирование иммунной системы и адаптационные механизмы организма. При этом происходит не только кратковременная (физиологическая) акклиматизация, мобилизующая все системы организма для поддержания гомеостаза, но и длительная адаптация, сопровождающаяся изменениями на генетическом уровне. Эти изменения закрепляются в виде наследственных признаков популяций и этнических групп [1].

Иммунный профиль жителей Севера характеризуется снижением абсолютного числа Т-лимфоцитов, дефицитом активных фагоцитов и снижением концентрации секреторного иммуноглобулина А, что повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям [2]. Помимо климатических и социальных факторов, иммунный статус северян зависит от вариабельности нуклеотидной последовательности генов, белковые продукты которых участвуют в реализации иммунного ответа. Индивидуальные различия в восприимчивости к вирусным инфекциям определяются в том числе однонуклеотидными вариантами (Single nucleotide variants, SNVs) в генах системы интерферонов. Интерфероны играют ключевую роль в противовирусной защите, выступая связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунным ответом. Интерфероны связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток, активируя сигнальные пути и экспрессию интерферон-стимулируемых генов. Белковые продукты этих генов выполняют широкий спектр функций, включая ингибирование вирусной транскрипции и трансляции, модуляцию воспалительного ответа и активацию естественных киллеров, макрофагов и Т-лимфоцитов [3].

SNVs в генах системы интерферонов могут определять индивидуальные различия в восприимчивости к инфекциям, особенностях их клинического проявления и эффективности терапии. В данной работе изучали SNVs в генах системы интерферонов, кодирующих рецепторы интерферонов: *IFNAR1* и *IFNAR2* (рецепторы интерферонов α/β I типа), *IFNGR1* (рецептор интерферона γ

II типа) и *IFNL4* (*IL-28B*, интерферон- λ III типа), участвующие в противовирусном иммунном ответе. Отбор SNVs проводили на основании литературных данных, и результатов собственных исследований, полученных при обследовании взрослого населения Архангельской области (табл. 1) [4–28].

SNVs в генах системы интерферонов могут оказывать как протективный эффект, обеспечивая адаптационные преимущества и повышая устойчивость организма к патогенам и неблагоприятным климатическим условиям, так и увеличивать риск возникновения заболеваний. L. Chen и соавт. показали, что носительство аллеля C rs2257167 гена *IFNAR1* оказывает протективный эффект в отношении туберкулёза [4]. Исследование, проведённое ранее на популяции Архангельска, показало взаимосвязь генотипа CC rs2257167 гена *IFNAR1* с манифестным (симптоматическим), но не тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции — COVID-19 [5]. Другие работы указывают на связь аллеля C rs2257167 гена *IFNAR1* с риском тяжёлого течения вирусного гепатита В и развития острой печёночной недостаточности [6, 7]. Кроме того, наличие аллеля C rs2257167 гена *IFNAR1* в 3,4 раза повышает риск инфицирования новорождённых вирусом Зика, что связано с особенностями регуляции плацентарного иммунного ответа [8].

SNVs гена *IFNAR2* также ассоциированы с рядом патологических состояний. Например, аллель C rs2229207 гена *IFNAR2* связан с риском развития хронического вирусного гепатита В из-за функциональной неполноценности интерфероновых рецепторов, что ослабляет противовирусный ответ и способствует уклонению вируса от иммунного контроля [9]. Кроме этого, по данным литературы SNVs в гене *IFNAR2* могут влиять на тяжесть течения респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19 и грипп, а также повышать риск нежелательных явлений при вакцинации живыми вакцинами [10–13]. Исследования с участием взрослого населения Архангельска показали, что у носителей аллеля T rs2229207 гена *IFNAR2* COVID-19 реже протекала бессимптомно, однако манифестное течение заболевания протекало в лёгкой/умеренной форме без осложнений и имело благоприятный исход [5]. Напротив, по результатам других авторов,

Таблица 1. Рассматриваемые однонуклеотидные варианты в генах системы интерферонов

Table 1. Considered single nucleotide variations in the interferon system genes

Ген*	Локализация гена	NCBI, dbSNV	Область изменения (ген/белок)	Ссылки
<i>IFNAR1</i>	21q22.11	rs2257167	Миссенс-вариант (Missense variant)	[4–8]
<i>IFNAR2</i>	21q22.11	rs2229207	Миссенс-вариант (Missense variant)	[9–15]
<i>IFNGR1</i>	6q23.3	rs1327474	Варианта регуляторной области гена (Regulatory region variant)	[5, 16]
<i>IFNL4 (IL-28B)</i>	19q13.2	rs12979860	Интронный вариант (Intron variant)	[17–25]
<i>IFNL4 (IL-28B)</i>	19q13.2	rs8099917	Межгенный вариант (Intergenic variant)	[20, 22, 26–28]

Примечание: * *IFNAR1* — рецептор интерферона- α/β 1, *IFNAR2* — рецептор интерферона- α/β 2, *IFNGR1* — рецептор интерферона- γ 1, *IFNL4 (IL-28B)* — интерферон- λ 4 (интерлейкин-28В).

полученным на популяции вьетнамцев, аллель С и гетерозиготный генотип TC rs2229207 гена *IFNAR2* ассоциированы с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 [15]. При генотипе TT rs2229207 гена *IFNAR2* чаще определяли специфические иммуноглобулины класса G к вирусу гриппа А в результате перенесённой инфекции, что может свидетельствовать о повышенной восприимчивости к данной инфекции [14].

Исследование, проведённое ранее в Архангельске, выявило большую частоту пневмонии при COVID-19 у носителей генотипа TT rs1327474 гена *IFNGR1* [5]. Согласно результатам, представленным Y. Chen и соавт., наличие аллеля С rs1327474 гена *IFNGR1* снижает риск развития туберкулёза [16].

По данным S.H.A. Agwa и соавт., аллель С rs1297986 гена *IFNL4* (*IL-28B*) ассоциирован с тяжёлым течением COVID-19 [17]. Неблагоприятные исходы заболевания чаще наблюдались у пациентов с гетерозиготным генотипом СТ [17]. Однако исследование J.M.R. Saponi-Cortes и соавт. демонстрирует противоположные результаты: аллель Т связан с риском тяжёлого течения COVID-19 [18]. Другие авторы обнаружили связь генотипа TT rs1297986 гена *IFNL4* (*IL-28B*) с тяжёлым течением инфекций, вызванных РНК-вирусами, а также повышенным риском пневмонии и неблагоприятным прогнозом при COVID-19 [19, 20]. Также установлена связь аллеля Т rs1297986 гена *IFNL4* (*IL-28B*) с восприимчивостью к вирусному гепатиту С и риском развития гепатокарциномы [21, 22]. Исследования эффективности противовирусной терапии (пегилированным интерфероном альфа в комбинации с рибавирином) при гепатите С показали, что вирус был элиминирован у 80% пациентов с генотипом CC rs1297986 гена *IFNL4* (*IL-28B*) и только у 25% пациентов с генотипом TT, в то время как у пациентов с генотипом СТ результат был промежуточным [23–25].

Согласно литературным данным, наличие аллеля G rs8099917 гена *IFNL4* (*IL-28B*) ассоциировано с высокой частотой сероконверсии в ответ на вакцинацию против гриппа [26]. Генотип GG rs8099917 гена *IFNL4* (*IL-28B*) ассоциирован с тяжёлым течением COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [20, 27]. Кроме того, аллель G повышает риск развития цирроза печени и устойчивости к лечению аналогами нуклеозидов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В [22–28].

Различия в частоте встречаемости SNVs в генах системы интерферонов могут влиять на восприимчивость популяции к инфекционным заболеваниям. Генетический анализ популяции с учётом клинической значимости SNVs в генах позволит расширить представления о взаимодействии генетических и средовых факторов при адаптации к условиям Севера; определить долю населения с повышенным риском развития и тяжёлого течения инфекций; прогнозировать масштабы распространения и потенциальное эпидемиологическое бремя.

Цель исследования

Оценить распространённость однонуклеотидных вариантов в генах системы интерферонов (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR1*, *IFNL4* (*IL-28B*)) у коренных и некоренных жителей Архангельской области.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование, включавшее молекулярно-генетический анализ с участием случайной выборки взрослого населения Архангельска.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск, Москва) в сотрудничестве с ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора (Москва, Россия). В исследование включили участников популяционного исследования «Узнай своё сердце» (2015–2017 гг.), давших согласие на участие в последующих исследованиях [29]. В 2022 году провели анализ распространённости SNVs в генах системы интерферонов 232 участников в возрасте 43–74 лет, согласившихся принять участие в проекте «Молекулярно-генетические маркеры реакции организма на новую коронавирусную инфекцию и изменения микробиоты и метаболома человека в результате пандемии COVID-19». Программа исследования включала опрос и забор образцов цельной крови. В 2023–2024 годах провели дополнительное обследование этих же участников по протоколу «Биомаркеры индивидуальной жизнеспособности», предусматривавшее сбор данных о месте рождения участников и их предков в трёх поколениях. Коренными жителями Архангельской области считали участников, у которых не менее двух поколений предков со стороны обоих родителей родились в Архангельской области. Остальных участников отнесли к категории некоренного населения.

Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом СГМУ (протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022, протокол № 03/04-23 от 26.04.2023, протокол № 06/09-23 от 27.09.23).

Методы регистрации исходов

Образцы цельной крови забирали натошак из локтевой вены в вакуумные пробирки с антикоагулянтom (ЭДТА). После пробы замораживали и хранили при –80 °С до завершения этапа сбора образцов. нуклеиновые кислоты выделяли с использованием наборов РИБО-сорб (AmpliSens, Россия) согласно инструкции производителя. Молекулярно-генетический анализ включал определение аллелей и генотипов SNVs rs2257167 (*IFNAR1*), rs2229207

(IFNAR2), rs1327474 (*IFNGR1*), rs12979860 (*IFNL4* (*IL-28B*)), rs8099917 (*IFNL4* (*IL-28B*)) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на ДНК-амплификаторе DTPRIME 5 (ДНК-технологии, Россия) в соответствии с инструкцией к наборам реагентов.

Статистические процедуры

Анализ чувствительности в исследовании не проводили. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n , %). Некоторые переменные, отражающие распространённость референсных и альтернативных аллелей изучаемых SNVs в генах системы интерферонов среди коренных и некоренных жителей Архангельской области, представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанными по методу Уилсона [30].

Оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов в группах коренных и некоренных жителей ожидаемому при соблюдении закона Харди–Вайнберга и сравнение наблюдаемых распределений между группами проводили с использованием команды `genhwsc` для программного обеспечения Stata [31, 32]. Результаты анализа представлены в виде значений критерия χ^2 -квадрат для оценки соответствия закону Харди–Вайнберга и отношения правдоподобия для межгруппового сравнения. При сравнении распределений аллелей и генотипов контрольной группой служили коренные жители, у которых генотипическое распределение соответствовало закону Харди–Вайнберга. При сравнении распространённости аллелей SNVs в генах системы интерферонов у жителей Архангельской области с общемировыми данными и данными по странам Европы использовали базы данных генетических последовательностей GenBank (National Center for Biotechnology Information, США [33]). Различия считали статистически значимыми, если 95% доверительный интервал для распространённости референсных и альтернативных аллелей SNVs не включал сравниваемое значение. распределение аллелей, генотипов и гаплотипов в группах коренных и некоренных жителей Архангельской области проводили с использованием критерия χ^2 -квадрат Пирсона. Расчёты выполняли с использованием программного обеспечения Stata 18.0 (Stata Corp., США). При $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа включала 147 женщин (63,4%) и 85 мужчин (36,6%), проживающих на территории Архангельской области не менее десяти лет. Группу коренных жителей составили 86 человек (37,1%), предки которых, не менее двух предшествующих поколений, родились и жили в Архангельской области. Остальные 146 человек (62,9%) были отнесены к группе некоренных жителей.

Оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов SNVs в генах системы интерферонов показала, что у коренного и некоренного населения Архангельской области распределение генотипов соответствует ожидаемому при соблюдении закона Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) для вариантов rs2257167 (*IFNAR1*) и rs8099917 (*IFNL4* (*IL-28B*)) (табл. 2). Для вариантов rs2229207 (*IFNAR2*), rs1327474 (*IFNGR1*) и rs12979860 (*IFNL4* (*IL-28B*)) распределение генотипов у некоренного населения отклонялось от ожидаемого по закону Харди–Вайнберга. В случае SNVs rs2229207 гена *IFNAR2* ($p < 0,001$) и rs12979860 гена *IFNL4* (*IL-28B*) ($p = 0,008$) наблюдали меньшее количество гомозигот как по референсному, так и по альтернативному аллелю, а также большее количество гетерозигот по сравнению с ожидаемыми значениями. Для варианта rs1327474 гена *IFNGR1* выявили противоположную тенденцию: количество гетерозигот оказалось ниже ожидаемого значения ($p = 0,032$).

Частоты встречаемости аллелей SNVs в генах системы интерферонов у жителей Архангельска не отличались от данных по Европе и общемировых данных, за исключением аллеля C rs2229207 гена *IFNAR2* (табл. 3). У коренных жителей Европейского Севера частота этого аллеля составила 0,135 (95% ДИ: 0,090–0,197), что выше, чем в Европе (0,080) и мира (0,087). У некоренных жителей частота данного аллеля составила 0,203 (95% ДИ: 0,160–0,253), что значительно превышает средние общемировые (0,087) и европейские (0,080) показатели. Анализ распределения генотипов SNVs выявил более высокую распространённость генотипа CC rs2229207 гена *IFNAR2* среди некоренного населения (11,2%) по сравнению с коренными жителями (2,6%; $p = 0,018$) (табл. 4). В группе некоренных жителей доля гетерозигот rs1327474 гена *IFNGR1* была выше (57,5 против 40,7%; $p = 0,044$).

Также мы проанализировали частоты встречаемости гаплотипов SNVs в генах, локализованных в одной хромосоме: rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*), rs12979860 (*IFNL4*) и rs8099917 (*IFNL4* (*IL-28B*)); учитывая возможность их сцепленного наследования. Гаплотип GGTT вариантов rs2257167 и rs2229207 в генах *IFNAR* встречался наиболее часто как среди коренных (59,0%), так и среди некоренных жителей (51,7%; $p = 0,303$). Гаплотип GGTC выявлен у 15,5% коренных и 14,7% некоренных жителей ($p = 0,889$), а гаплотип GCTT — у 14,1 и 16,1% соответственно ($p = 0,696$), без значимых различий между группами. Гаплотип GGCC встречался у 8,4% некоренных жителей и только 2,6% коренных ($p = 0,074$). Другие гаплотипы rs2257167 и rs2229207 в генах *IFNAR* наблюдали значительно реже.

Гаплотип CCTT rs12979860 и rs8099917 в генах *IFNL4* (*IL-28B*) выявили более чем у половины коренных (52,3%) и некоренных (52,7%) жителей ($p = 0,951$). Гаплотип CTTG наблюдался у 17,4% коренных и у 23,3% некоренных жителей ($p = 0,292$), а гаплотип CTTT у 17,4% коренных и только у 9,6% некоренных жителей Архангельской

Таблица 2. Частота встречаемости референсных и альтернативных аллелей и генотипов однонуклеотидных вариантов в генах системы интерферонов у жителей Архангельской области

Table 2. Frequency of reference and alternative alleles and genotypes of single nucleotide variants in interferon system genes among residents of the Arkhangelsk region

Участники исследования	N	Аллель		Наблюдаемые значения			Ожидаемые значения			Тест ХВ*, p	Различие генотипов, p*
		Ref, N	Alt, N	RefHom, N	Het, N	AltHom, N	RefHom, N	Het, N	AltHom, N		
rs2257167 (IFNAR1)											
		G	C	GG	GC	CC	GG	GC	CC		
Коренные	86	147	25	64	19	3	63	21	2	0,304	0,619
Некоренные	146	251	41	110	31	5	108	35	3	0,146	
rs2229207 (IFNAR2)											
		T	C	TT	TC	CC	TT	TC	CC		
Коренные	78	135	21	59	17	2	58	18	1	0,569	0,164
Некоренные	143	228	58	101	26	16	91	46	6	<0,001	
rs1327474 (IFNGR1)											
		C	T	CC	CT	TT	CC	CT	TT		
Коренные	86	71	101	18	35	33	15	42	30	0,137	0,321
Некоренные	146	124	168	20	84	42	26	71	48	0,032	
rs12979860 (IFNL4 (IL-28B))											
		C	T	CC	CT	TT	CC	CT	TT		
Коренные	86	120	452	45	30	11	42	36	8	0,109	0,287
Некоренные	146	204	88	78	48	20	71	62	13	0,008	
rs8099917 (IFNL4 (IL-28B))											
		T	G	TT	TG	GG	TT	TG	GG		
Коренные	86	146	26	63	20	3	62	22	2	0,385	0,211
Некоренные	146	231	61	93	45	8	91	48	6	0,415	

Примечание: * — Тест Харди–Вайнберга, генотипическое распределение некоренных жителей при условии, что генотипическое распределение группы коренных жителей соответствует закону Харди–Вайнберга. Ref — референсный аллель, Alt — альтернативный аллель, RefHom — гомозиготы по референсному аллелю, AltHom — гомозиготы по альтернативному аллелю, Het — гетерозиготы; тест ХВ — тест на равновесие Харди–Вайнберга.

области ($p=0,081$). Другие гаплотипы rs12979860 и rs8099917 в генах *IFNL4 (IL-28B)* встречались редко.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Мы исследовали распространённость SNVs в генах системы интерферонов среди коренного и некоренного населения Архангельской области. Результаты выявили особенности генетической структуры популяции, вероятно, обусловленные различиями в восприимчивости и тяжести течения инфекционных заболеваний и миграционными процессами.

Интерпретация результатов исследования

В обеих группах — как среди коренных, так и среди некоренных жителей — распределение генотипов SNVs

rs2257167 (*IFNAR1*) и rs8099917 (*IFNL4 (IL-28B)*) соответствовало ожидаемому при соблюдении закона Харди–Вайнберга. Однако у некоренных жителей наблюдали отклонения от этого закона по SNVs rs2229207 гена *IFNAR2*, rs12979860 гена *IFNL4 (IL-28B)*, обусловленное меньшим в сравнении с ожидаемым количеством гетерозигот. Также обнаружили несоответствие по SNV rs1327474 гена *IFNGR1*, связанное с большим числом гетерозигот, что отражает последствия недавней популяционной динамики.

Некоренные жители Архангельской области представляют собой этнически и географически разнородную группу. Нарушение равновесия Харди–Вайнберга у некоренных жителей может объясняться миграционными процессами [1]. Кроме того, пандемия COVID-19 могла повлиять на генетическую структуру популяции. В частности, более низкая, чем ожидалось, частота гетерозиготного генотипа CT rs12979860 гена *IFNL4 (IL-28B)* может быть связана с более тяжёлым течением инфекции

Таблица 3. Распространённость аллелей однонуклеотидных вариантов в генах системы интерферонов у населения Архангельской области в сравнении европейскими и общемировыми популяциями

Table 3. Prevalence of alleles of single nucleotide variants in interferon system gene in the population of Arkhangelsk region in comparison with European and global populations

SNVs	Архангельская область		Страны Европы	Общемировые данные
	Коренные	Некоренные		
	Пропорция, 95% ДИ		Пропорция	
rs2257167 (IFNAR1)				
Ref (G)	0,855 (0,794-0,899)	0,860 (0,815-0,895)	0,863	0,854
Alt (C)	0,145 (0,100-0,206)	0,140 (0,105-0,185)	0,137	0,146
rs2229207 (IFNAR2)				
Ref (T)	0,865 (0,803-0,910)	0,797 (0,747-0,840)	0,920	0,913
Alt (C)	0,135*(0,090-0,197)	0,203* (0,160-0,253)	0,080	0,087
rs1327474 (IFNGR1)				
Ref (C)	0,413 (0,341-0,487)	0,425 (0,369-0,482)	0,454	0,425
Alt (T)	0,587 (0,513-0,658)	0,575 (0,518-0,631)	0,546	0,575
rs12979860 (IFNL4 (IL-28B))				
Ref (C)	0,698 (0,625-0,761)	0,699 (0,644-0,748)	0,691	0,672
Alt (T)	0,302 (0,239-0,375)	0,301 (0,252-0,356)	0,309	0,328
rs8099917 (IFNL4 (IL-28B))				
Ref (T)	0,849 (0,788-0,894)	0,791 (0,741-0,834)	0,803	0,809
Alt (G)	0,151 (0,105-0,212)	0,208 (0,166-0,259)	0,197	0,191

Примечание: Ref — референсный аллель, Alt — альтернативный аллель. * — доверительный интервал для распространённости аллелей не включает значения, с которым идёт сравнение, различия статистически значимые.

Таблица 4. Распределение аллелей и генотипов однонуклеотидных вариантов в генах системы интерферонов у жителей Архангельской области

Table 4. Distribution of alleles and genotypes of single nucleotide variants in interferon system genes in residents of the Arkhangelsk region

SNVs/аллель/генотип	Коренные	Некоренные	Различия аллелей/генотипов, <i>p</i> *
	Пропорция, %		
rs2257167 (IFNAR1)			
G	85,5	86,0	0,883
C	14,5	14,0	
GG	74,4	75,3	0,963
GC	22,1	21,2	
CC	3,5	3,5	
GG	74,4	75,3	0,875
GC/CC	25,6	24,7	
CC	3,5	3,5	0,980
GC/GG	96,5	96,5	
rs2229207 (IFNAR2)			
T	86,5	79,7	0,074
C	13,5	20,3	
TT	75,6	70,6	0,073

Окончание таблицы 4
End of the Table 4

SNVs/аллель/генотип	Коренные	Некоренные	Различия аллелей/генотипов, р*
	Пропорция, %		
TC	21,8	18,2	0,426
CC	2,6	11,2	
TT	75,6	70,6	
TC/CC	24,4	29,4	
CC	2,6	11,2	0,018
TC/TT	97,4	88,8	
rs1327474 (IFNGR1)			
C	41,3	42,5	0,802
T	58,7	57,5	
CC	20,9	13,7	0,044
CT	40,7	57,5	
TT	38,4	28,8	
CC	20,9	13,7	
TC/TT	79,1	86,3	0,151
TT	38,4	28,8	
TC/CC	61,6	71,2	0,131
rs12979860 (IFNL4 (IL-28B))			
C	69,8	69,9	0,982
T	30,2	30,1	
CC	52,3	53,4	0,946
CT	34,9	32,9	
TT	12,8	13,7	
CC	52,3	53,4	
TC/TT	47,7	46,6	0,892
TT	12,8	13,7	
TC/CC	87,2	86,3	0,844
rs8099917 (IFNL4 (IL-28B))			
T	84,9	79,1	0,128
G	15,1	20,9	
TT	73,3	63,7	0,322
TG	23,2	30,8	
GG	3,5	5,5	
TT	73,3	63,7	
TG/GG	26,7	36,3	0,134
GG	3,5	5,5	
TG/TT	96,5	94,5	0,751

Примечание: * — Тест χ-квадрат Пирсона (сравнение пропорций в группах коренных и некоренных жителей).

и повышенным риском неблагоприятного исхода у носителей этого генотипа, что подтверждают литературные данные [17].

Распространённость аллелей SNVs в генах системы интерферонов у коренных жителей Архангельской области соответствовала данным по европейским и общемировым популяциям, за исключением аллеля C rs2229207 гена *IFNAR2*. Этот аллель встречался у коренного населения Архангельска чаще, чем в странах Европы и мире в целом. Среди некоренных жителей его распространённость оказалась ещё выше, превышая европейские и мировые показатели более чем в 2 раза. Аллель C rs2229207 гена *IFNAR2* ассоциирован с риском тяжёлого течения вирусных инфекций, включая COVID-19 и вирусный гепатит В [9, 15]. Его повышенная частота у жителей Архангельской области по сравнению с другими регионами мира может быть следствием естественного отбора, связанного с устойчивостью к определённым инфекциям, что могло повлиять на генетический состав популяции. Другим возможным фактором могла быть неравномерность распространения эпидемий инфекционных заболеваний: густонаселённые районы Европы, центральной и южной России подвергались более интенсивному воздействию, тогда как северные территории, включая Архангельскую область, могли оставаться менее затронутыми.

В России проведено сравнительно мало исследования распространённости SNVs в генах системы интерферонов. Например, в рамках проекта по объединению генетической информации между клиническими лабораториями и геномными центрами России (RUSseq) доступны данные только по двум из пяти SNVs: rs2257167 (*IFNAR1*), rs2229207 (*IFNAR2*). Частота аллеля C rs2229207 гена *IFNAR2* среди коренного населения Архангельской области (0,135) была сопоставима с показателями по Европейской части России (0,133). Среди некоренных жителей этот аллель встречался в 1,5 раза чаще (0,203). Гомозиготный генотип CC rs2229207 гена *IFNAR2* регистрировали значительно реже среди коренного населения Архангельской области (2,6%), чем у некоренных жителей (11,2%). Меньшая частота данного генотипа среди коренных жителей может свидетельствовать о влиянии естественного отбора, способствующего выживанию носителей протективных генетических маркеров в условиях высокой инфекционной нагрузки. Пандемия COVID-19 также могла повлиять на генетическую структуру популяции, поскольку лица с повышенной восприимчивостью к вирусным инфекциям, включая носителей аллеля C, вероятно, сталкивались с повышенным риском тяжёлых форм заболевания и неблагоприятных исходов. Предположительно, среди коренного населения Европейского Севера генотип CC встречался реже, из-за связанного с ним риска, тогда как гетерозиготные носители могли обладать большей устойчивостью к инфекциям. Кроме того, некоренное население происходило из популяций с изначально более высокой частотой аллеля C. Например, в азиатских

популяциях данный аллель встречаются значительно чаще (0,190–0,223). Эти данные согласуются с исследованием К.В. Афоничевой и соавт., которое показало, что у славян распределение SNVs в генах системы интерферонов соответствует европейским популяциям, а у коренных народов Арктики — азиатским [34]. Таким образом, большая частота генотипа CC rs2229207 гена *IFNAR2* у пришлого населения может объясняться относительно недавним воздействием селективного давления условий Севера.

У некоренных жителей Архангельской области чаще встречался гетерозиготный генотип CT rs1327474 гена *IFNGR1*, чем у коренных. Различия в частотах аллелей между этими группами могут отражать влияние миграционных процессов. Некоренное население состоит из потомков групп с разными частотами аллелей, и при их смешении доля гетерозигот могла увеличиться. Возможно, это давало адаптивное преимущество в условиях Севера, снижая восприимчивость к инфекциям и повышая приспособленность к окружающей среде.

Ограничения исследования

Сильной стороной исследования является включение случайной популяционной выборки, что позволяет обобщить результаты обследования на жителей Архангельской области в возрасте 43–74 лет. Однако из-за генетических различий между популяциями, проживающими в разных регионах России, полученные данные не могут быть напрямую экстраполированы на население других территорий. Кроме того, проведение одного одномоментного исследования ограничивает возможности анализа динамических процессов, отражающих адаптацию к условиям Севера. В рамках данного исследования отсутствовала техническая возможность верификации результатов, включая повторное генотипирование с использованием альтернативной тест-системы или секвенирование части образцов для подтверждения находок. Описанные ограничения следует учитывать при интерпретации полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У коренного населения Европейского Севера России, проживающего в Архангельской области не менее трёх поколений, распределение генотипов SNVs в генах системы интерферонов было стабильным. В то же время у некоренного населения наблюдали признаки генетической неравновесности, а именно отклонение распределения генотипов rs2229207 гена *IFNAR2*, rs1327474 гена *IFNGR1*, rs12979860 гена *IFNL4* (*IL-28B*) от равновесия Харди–Вайнберга.

Распространённость аллеля C rs2229207 гена *IFNAR2*, ассоциированного с риском тяжёлого течения вирусных инфекций, была выше у некоренного населения, чем у коренных жителей. Среди некоренного населения наблюдали повышенную частоту гетерозиготного генотипа

СТ rs1327474 гена *IFNGR1*, что, вероятно, отражает процессы смешения популяций с различающимися частотами аллелей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.А. Кригер — общая концепция статьи, написание дrafта статьи, статистический анализ данных; О.В. Самодова — участие в написании разделов «Обоснование», «Обсуждение», редактирование статьи; Н.А. Бебякова — общая концепция статьи, сбор данных, редактирование статьи; А.В. Кудрявцев — общая концепция статьи, редактирование статьи, организация сбора данных, общее руководство; Л.В. Иванова — сбор и анализ литературных источников, участие в написании разделов «Обоснование», «Обсуждение»; Р.В. Самойликов, М.Б. Потапова, В.К. Солнцева — выполнение молекулярно-генетических анализов, описание материалов и методов; Е.А. Меремьянина — разработка систем детекции SNVs в генах *IFNAR1*, *IFNAR2* и *IFNGR1*, редактирование статьи; О.А. Свитич — консультирование авторов, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022, протокол № 03/04-23 от 26.04.2023, протокол № 06/09-23 от 27.09.23). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 23-15-20017 (<https://rscf.ru/project/23-15-20017/>)).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Заявление об оригинальности. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Авторы сообщают, что все данные представлены в статье и/или приложениях к ней.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution: Kriger E.A. — overall concept of the article, drafting the article, statistical data analysis; Samodova O.V. — contribution to writing the sections "Introduction" and "Discussion," editing the article; Bebyakova N.A. — overall concept of the article, editing the article; Kudryavtsev A.V. — overall concept of the article, editing the article, organization of data collection, general supervision; Ivanova L.V. — collection and analysis of literary sources, contribution to writing the sections "Introduction" and "Discussion"; Samoilikov R.V., Potapova M.B., Solntseva V.K. — performing molecular genetic analyses, describing materials and methods; Meremianina E.A. — development of systems for detection of polymorphic markers in the *IFNAR1*, *IFNAR2* and *IFNGR1* genes, editing the article; Svitch O.A. — consulting the authors, editing the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conducting the research, and preparing the article, read and approved the final version before publication).

Ethics approval. The study was approved by the study was approved by the Local Ethics Committee of Northern State Medical University (Protocol No. 07/09-2022 dated September 28, 2022; Protocol No. 03/04-23 dated April 26, 2023; Protocol No. 06/09-23 dated September 27, 2023). All participants voluntarily signed informed consent forms prior to inclusion in the study.

Funding sources. This research was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>).

Competing interests. The authors declare no relationships, activities, or interests over the past three years involving third parties (commercial or non-commercial) that could be affected by the article's content.

Statement of originality. In creating this work, the authors did not use any previously published materials (text, illustrations, data).

Data availability statement. The journal's data sharing policy does not apply to this work as no new data were collected or generated.

Generative AI. No generative AI technologies were used in the creation of this article.

Provenance and peer-review. This manuscript was submitted voluntarily and underwent standard peer review, including evaluation by two external reviewers, an editorial board member, and the journal's scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bezmenova I.N. Selection of informative genetic markers for assessment of adaptabilities of northerners: a review. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2023;31(1):7-12. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-1-7-12 EDN: GEFVEQ
2. Gubkina L.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of systemic and local immune reactions in the Kola samis and Russians living in the Far North. *Transactions of the Kola Science Centre of RAS. Series: Natural Sciences and Humanities*, 2024;3(1):131–136. DOI: 10.37614/2949-1185.2024.3.1.015 EDN: UFFFGK
3. Lacoma A, Mateo L, Blanco I, et al. Impact of host genetics and biological response modifiers on respiratory tract infections. *Front. Immunol.* 2019;10:1013. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01013
4. Chen L, Zhang G, Li G, et al. *IFNAR* gene variants influence gut microbial production of palmitoleic acid and host immune responses to tuberculosis. *Nat. Metab.* 2022;4(3):359–373. DOI: 10.1038/s42255-022-00547-3 EDN: QCWSMM
5. Krieger E.A., Samodova O.V., Svitch O.A., et al. The impact of polymorphic variants of interferon receptor genes on COVID-19 severity and antibiotic resistance. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024;13(6):1027–1039. DOI: 10.15789/2220-7619-TIO-17537 EDN: BRMZLE
6. He XX, Chang Y, Jiang HJ, et al. Persistent effect of IFNAR-1 genetic polymorphism on the long-term pathogenesis of chronic HBV infection. *Viral Immunol.* 2010;23(3):251-257. DOI: 10.1089/vim.2009.0102
7. Song LeH, Xuan NT, Toan NL, et al. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection. *Eur. Cytokine Network*. 2008;19(4):204-210. DOI: 10.1684/ecr.2008.0137
8. Azamor T, Cunha DP, da Silva AMV, et al. Congenital Zika Syndrome is associated with interferon alfa receptor 1. *Front. Immunol.* 2021;12:764746. DOI: 10.3389/fimmu.2021.764746. EDN: WICDBA
9. Frodsham AJ, Zhang L, Dumpis U, et al. Class II cytokine receptor gene cluster is a major locus for hepatitis B persistence. *PNAS*. 2006;103(24):9148-9153. DOI: 10.1073/pnas.0602800103
10. Duncan CJA, Mohamad SMB, Young DF, et al. Human *IFNAR2* deficiency: lessons for antiviral immunity. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(307):307ra154 DOI: 10.1126/scitranslmed.aac4227
11. Passarelli C, Civino A, Rossi MN, et al. *IFNAR2* deficiency causing dysregulation of NK cell functions and presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front. Genet.* 2020;11. DOI: 10.3389/fgene.2020.00937 EDN: ODTIFC

12. Duncan CJA, Skouboe MK, Howarth S, et al. Life-threatening viral disease in a novel form of autosomal recessive *IFNAR2* deficiency in the Arctic. *J. Exp. Med.* 2022;219(6). DOI: 10.1084/jem.20212427 EDN: WZDOMY
13. Adi G, Obaid Z, Hafez DH, et al. Severe adverse reaction to Measles Vaccine due to homozygous mutation in the *IFNAR2* gene: a case report and literature review. *J. Clin. Immunol.* 2024;45(1):30. DOI: 10.1007/s10875-024-01814-6 EDN: DAIIYI
14. Krieger EA, Samodova OV, Svitch OA, et al. The impact of interferon receptor gene polymorphisms on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections; taking into account vaccination status. *Journal Infectology.* 2024;16(2):63-74. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-2-63-74 EDN: OTGHVJ
15. Nhung VP, Ton ND, Ngoc TTB, et al. Host genetic risk factors associated with COVID-19 susceptibility and severity in vietnamese. *Genes.* 2022;13(10):1884. DOI: 10.3390/genes13101884 EDN: TMVJZB
16. Chen Y, Zeng Y, Wang J, Meng C. Immune and inflammation-related gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Southern Xinjiang population: A case-control analysis. *Int. J. Immunogenet.* 2022;49(2):70-82. DOI: 10.1111/iji.12564 EDN: QGQTUC
17. Agwa SHA, Kamel MM, Elghazaly H, et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. *Genes.* 2021;12(6):830. DOI: 10.3390/genes12060830 EDN: HBPZQE
18. Saponi-Cortes JMR, Rivas MD, Calle-Alonso F, et al. *IFNL4* genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21185. DOI: 10.1038/s41598-021-00747-z EDN: YXQWBQ
19. Nikolaeva LI, Saponov GV, D'jachenko VV, et al. Interferon-lambda 3 is involved in the permission of pneumonia development after infection with respiratory viruses including SARS-CoV-2. *International Medicine.* 2021;3(1):4-9. DOI: 10.5455/im.115159 EDN: CDVWBE
20. Rahimi P, Tarharoudi R, Rahimpour A, et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Viral. J.* 2021;18(1):221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z EDN: ECCLYQ
21. Kaczor MP, Seczyńska M, Szczeklik W, Sanak M. IL28B polymorphism (rs12979860) associated with clearance of HCV infection in Poland: systematic review of its prevalence in chronic hepatitis C patients and general population frequency. *Pharmacol. Rep.* 2015;67(2):260-266. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.10.006
22. Zhang Y, Zhu SL, Chen J, Li LQ. Meta-analysis of associations of interleukin-28B polymorphisms rs8099917 and rs12979860 with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *OncoTargets Ther.* 2016;9:3249-57. DOI: 10.2147/OTT.S104904
23. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399-401 DOI: 10.1038/nature08309
24. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009;41(10):1105-1109. DOI: 10.1038/ng.449
25. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009;41(10):1100-1104. DOI: 10.1038/ng.447
26. Egli A, Santer DM, O'Shea D, et al. IL-28B is a key regulator of B- and T-cell vaccine responses against influenza. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004556. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004556 EDN: UPTNPR
27. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, et al. *IFNL3/4* polymorphisms as a two-edged sword: an association with COVID-19 outcome. *J. Med. Virol.* 2023;95(2):e28506. DOI: 10.1002/jmv.28506 EDN: NHDGPG
28. Cakal B, Cavus B, Atasoy A, et al. The effects of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphism on hepatitis B infection. *North. Clin. Istanbul.* 2022;9(5):439-444. DOI: 10.14744/nci.2022.37542 EDN: FFZTMF
29. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev A, et al. Know your heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18. *Wellcome Open Res.* 2018;3:67. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3 EDN: OMTJSN
30. Kholmatoeva KK, Gorbatoeva MA, Kharkova OA, Grijbovski AM. Cross-sectional studies: planning, sample size, data analysis. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology].* 2016;23(2):49-56. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-2-49-56 EDN: VQGTNJ
31. Cui J. GENHWCCI: Stata module to calculate Hardy-Weinberg equilibrium test in case-control studies [Internet]. Statistical Software Components S437101. Boston College Department of Economics. 2004. Available from: <https://www.gnu.org/licenses/gpl-3.0.txt>
32. Shim S, Kim J, Jung W, et al. Meta-analysis for genomewide association studies using case-control design: application and practice. *Epidemiol. Health.* 2016;38:e2016058. DOI: 10.4178/epih.e2016058
33. Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, et al. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D67-D72. DOI: 10.1093/nar/gkv1276
34. Afonicheva KV, Kasparov EV, Marchenko IV, Smolnikova MV. Polymorphic variants of cytokine genes in populations of the Arctic zone of Russia: predisposition to diseases. *Arktika i Sever [Arctic and North].* 2024;(56):210-231. DOI: 10.37482/issn2221-2698.2024.56.210 EDN: CVMCPZ

ОБ АВТОРАХ

***Кригер Екатерина Анатольевна**, канд. мед. наук, Ph.D, доцент;
адрес: Россия, 163069, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51;
ORCID: 0000-0001-5179-5737;
eLibrary SPIN: 2686-7226;
e-mail: kate-krieger@mail.ru

Самодова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6730-6843;
eLibrary SPIN: 9113-4496;
e-mail: ovsamodova@mail.ru

Бебякова Наталья Александровна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Ekaterina A. Krieger**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Ph.D, Associate Professor;
address: 51 Troitskiy ave, Arkhangelsk, 163069, Russia;
ORCID: 0000-0001-5179-5737;
eLibrary SPIN: 2686-7226;
e-mail: kate-krieger@mail.ru

Olga V. Samodova, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6730-6843
eLibrary SPIN: 9113-4496;
e-mail: ovsamodova@mail.ru

Natalia A. Bebyakova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-9346-1898;
eLibrary SPIN: 6326-5523;
e-mail: nbebyakova@mail.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич, Ph.D.;

ORCID: 0000-0001-8902-8947;

eLibrary SPIN: 9296-2930;

e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru

Иванова Людмила Владиславовна, ассистент;

ORCID: 0000-0001-7682-4821;

eLibrary SPIN: 3609-1254;

e-mail: ivanova.liudmila.v@yandex.ru

Самойликов Роман Владимирович;

ORCID: 0000-0001-6405-1390;

eLibrary SPIN: 3373-1321;

e-mail: roma_sam78@mail.ru

Потапова Мария Борисовна;

ORCID: 0000-0001-9647-1322;

eLibrary SPIN: 1066-6146;

e-mail: ptpv.msh@gmail.com

Солнцева Виктория Константиновна, канд. мед. наук,
доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3783-9232>;

eLibrary SPIN: -;

e-mail: solntseva_v_k@staff.sechenov.ru

Меремьянина Екатерина Андреевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4334-1473;

SPIN-код: 9721-4839;

e-mail: ekaterina@meremianina.ru

Свитич Оксана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор РАН,

чл.-кор. РАН, профессор;

ORCID: 0000-0003-1757-8389;

eLibrary SPIN: 8802-5569;

e-mail: svitichoa@yandex.ru

Alexander V. Kudryavtsev, Ph.D.;

ORCID: 0000-0001-8902-8947;

eLibrary SPIN: 9296-2930;

e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru

Liudmila V. Ivanova, Assistant Lecturer;

ORCID: 0000-0001-7682-4821;

eLibrary SPIN: 3609-1254;

e-mail: ivanova.liudmila.v@yandex.ru

Roman V. Samoilikov;

ORCID: 0000-0001-6405-1390;

eLibrary SPIN: 3373-1321;

e-mail: roma_sam78@mail.ru

Mariia B. Potapova;

ORCID: 0000-0001-9647-1322;

eLibrary SPIN: 1066-6146;

e-mail: ptpv.msh@gmail.com

Viktoriiia K. Solntseva, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-3783-9232;

eLibrary SPIN: -;

e-mail: solntseva_v_k@staff.sechenov.ru

Ekaterina A. Meremianina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-4334-1473;

SPIN-код: 9721-4839;

e-mail: ekaterina@meremianina.ru

Oxana A. Svitich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of RAS,

Associate Member of RAS, Professor;

ORCID: 0000-0003-1757-8389;

eLibrary SPIN: 8802-5569;

e-mail: svitichoa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author