

Генетические мутации, ассоциированные с тяжелым течением респираторных заболеваний

Алексей Д. Мошкин¹, Кристина А. Столбунова¹, Алина Д. Мацвай², Олеся В. Охлопкова¹

¹НИИ вирусологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), Новосибирск, Россия

²Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия

Контактное лицо

Алексей Д. Мошкин, младший научный сотрудник, лаборатория геномики и эволюции вирусов, Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и Трансляционной Медицины (ФИЦ ФТМ); 630060 Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2.
Тел. +7 (906) 908 82-45
Email alex.moshkin727@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1182-8247>

Формат цитирования

Мошкин А.Д., Столбунова К.А., Мацвай А.Д., Охлопкова О.В. Генетические мутации, ассоциированные с тяжелым течением респираторных заболеваний // Юг России: экология, развитие. 2024. Т.19, N 4. С. 28-40.
DOI: 10.18470/1992-1098-2024-4-3

Получена 22 августа 2024 г.

Прошла рецензирование 14 сентября 2024 г.

Принята 15 октября 2024 г.

Резюме

Цель: выполнить анализ существующих данных о влиянии мутаций в геноме человека на патогенез респираторных вирусных инфекций и обсуждение их значимости для клинической практики. Основные задачи включают описание механизмов генетических мутаций, рассмотрение примеров генов и мутаций, влияющих на восприимчивость и тяжесть заболеваний, а также оценку перспектив генетического тестирования и персонализированной медицины.

Исследование генетических факторов, влияющих на вирусные респираторные инфекции, показывает значительное влияние мутаций на течение и исход заболеваний. Например, ген IFITM3, важный для ограничения репликации вируса гриппа, и его полиморфизм rs12252-C ассоциируются с тяжелыми формами гриппа. Аналогично, мутации в TLR7 связаны с тяжелыми формами COVID-19, особенно у мужчин. Такие данные подтверждают важность генетического тестирования для выявления лиц с повышенным риском тяжелых инфекций и подчеркивают потенциал персонализированной медицины в улучшении исходов лечения. Важно также учитывать взаимодействие генетических факторов с экологическими и социальными детерминантами здоровья.

В обзоре рассмотрены генетические факторы, влияющие на восприимчивость к вирусным респираторным инфекциям и тяжесть течения заболеваний. Показано, что генетические мутации могут существенно влиять на патогенез и течение инфекций. Подчеркнута важность интеграции генетических данных в клиническую практику для повышения эффективности диагностики, прогнозирования и лечения.

Ключевые слова

Генетические мутации, респираторные инфекции, вирусы, патогенез, тяжесть заболевания, вирус гриппа, COVID-19.

Genetic mutations associated with severe respiratory diseases

Alexey D. Moshkin¹, Kristina A. Stolbunova¹, Alina D. Matsvay² and Olesia V. Ohlopkova¹

¹Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical and Biological Agency (Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency), Moscow, Russia

Principal contact

Alexey D. Moshkin, Junior Researcher, Laboratory of Virus Genomics and Evolution, Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St, Novosibirsk, Russia 630060.

Tel. +7 (906) 908 82-45

Email alex.moshkin727@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1182-8247>

How to cite this article

Moshkin A.D., Stolbunova K.A., Matsvay A.D., Ohlopkova O.V. Genetic mutations associated with severe respiratory diseases. *South of Russia: ecology, development*. 2024; 19(4):28-40. (In Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2024-4-3

Received 22 August 2024

Revised 14 September 2024

Accepted 15 October 2024

Abstract

Aim. To analyze existing data on the impact of mutations in the human genome on the pathogenesis of respiratory viral infections and to discuss their relevance to clinical practice. The primary objectives include describing the mechanisms of genetic mutations, reviewing examples of genes and mutations that affect susceptibility and disease severity and evaluating the prospects for genetic testing and personalized medicine.

Research on genetic factors influencing viral respiratory infections demonstrates the significant impact of mutations on disease progression and outcomes. For instance, the IFITM3 gene, which plays a crucial role in limiting influenza virus replication, along with its rs12252-C polymorphism, is linked to severe cases of influenza. Similarly, mutations in the TLR7 gene are associated with severe manifestations of COVID-19, particularly in males. These findings underscore the importance of genetic testing to identify individuals at heightened risk for severe infections and emphasize the potential of personalized medicine to enhance patient outcomes. Additionally, it is essential to consider the interplay between genetic factors and environmental as well as social determinants of health.

This review examines the genetic factors that influence susceptibility to viral respiratory infections and the severity of disease progression. It demonstrates that genetic mutations can significantly affect the pathogenesis and course of these infections. The importance of integrating genetic data into clinical practice to enhance the efficiency of diagnosis, prognosis and treatment is emphasized.

Key Words

Genetic mutations, respiratory infections, viruses, pathogenesis, disease severity, influenza virus, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные инфекции остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Вирусные инфекции, такие как грипп, респираторно-синциальный вирус (далее – РСВ), коронавирусы (включая SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19), оказывают значительное влияние на здоровье человека [1]. Влияние этих инфекций варьируется от легких симптомов до тяжелых состояний, требующих госпитализации и интенсивной терапии [2].

Исследования последних лет подчеркивают важность генетических факторов в определении восприимчивости к инфекционным заболеваниям вирусной этиологии и тяжести их течения. Понимание генетической предрасположенности к этим заболеваниям является важным фактором при разработке более эффективных стратегий диагностики, профилактики и лечения пациентов.

Респираторные инфекции представляют собой одну из наиболее значимых проблем в области общественного здравоохранения, особенно в условиях пандемий [3]. Например, пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, наглядно продемонстрировала, насколько разрушительными могут быть респираторные вирусные инфекции.

Респираторные инфекции оказывают значительную нагрузку на системы здравоохранения, экономику и общество в целом. Они могут вызывать как острые, так и хронические заболевания дыхательной системы, приводя к долгосрочным последствиям для здоровья [4]. Важно также учитывать, что некоторые группы населения, включая пожилых людей, детей и лиц с ослабленной иммунной системой, более уязвимы к тяжелым формам этих инфекций [5].

На протяжении последних десятилетий было проведено множество исследований, посвященных роли генетических факторов в развитии респираторных инфекций. Например, исследования, связанные с пандемией H1N1 2009 года, показали, что генетическая предрасположенность играет важную роль в определении индивидуальной восприимчивости к гриппу и тяжести его течения. В частности, были выявлены ассоциации между полиморфизмами в генах, кодирующих компоненты иммунной системы, и повышенной восприимчивостью к вирусу [6–8].

Подобные исследования проводились и в отношении других вирусных респираторных инфекций. В частности, генетические исследования пациентов с тяжелыми формами COVID-19 выявили генетические вариации, которые могут способствовать более тяжелому течению болезни [9]. Учитывая это, ученые из Университетской клиники Бонна и Боннского университета в сотрудничестве с другими исследовательскими группами из Германии, Нидерландов, Испании и Италии провели исследование значительной группы пациентов, порядка 10 тысяч. Они подтвердили центральную и уже известную роль гена TLR7 в тяжелом течении заболевания у мужчин, но также смогли найти доказательства вклада этого гена в течение заболевания у женщин. Кроме того, им удалось показать, что генетические изменения в трех других генах иммунной системы, IFNAR2, IFIH1, и TBK1 способствуют развитию тяжелой формы COVID-19 [10]. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований для понимания механизмов генети-

ческой предрасположенности к респираторным инфекциям и разработки эффективных методов их профилактики и лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

1. Генетические мутации и их влияние на тяжесть течения респираторных заболеваний

Генетические мутации представляют собой изменения в последовательности ДНК, которые могут происходить по различным причинам, включая ошибки в процессе репликации ДНК, воздействие мутагенных факторов окружающей среды (например, радиации или химических веществ) и вирусные инфекции [11]. Мутации могут быть точечными (замена одного нуклеотида на другой), делециями (удаление одной или нескольких пар нуклеотидов), вставками/инсерциями (вставка дополнительных нуклеотидов), а также сложными перестройками хромосом [12].

В контексте респираторных инфекций, наиболее важны мутации, которые влияют на гены, связанные с иммунной системой и ответом организма на инфекцию [13]. Например, мутации в генах, кодирующих рецепторы распознавания патогенов (например, TLR, RIG-I), могут изменять способность клеток иммунной системы обнаруживать и реагировать на вирусные частицы [14].

Генетические изменения могут влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет [15]. Врожденный иммунитет обеспечивает первую линию защиты, включающую барьерные функции эпителиальных клеток, а также деятельность фагоцитов и NK-клеток [16]. Адаптивный иммунитет включает активацию Т- и В-лимфоцитов, которые обеспечивают специфический ответ на инфекцию и долгосрочную иммунологическую память [17].

Респираторные вирусные инфекции могут быть вызваны различными патогенами, включая вирусы гриппа (Influenza), коронавирусы (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), РСВ, аденовирусы, риновирусы и многие другие [18]. Каждый из этих вирусов имеет свои особенности патогенеза и клинической картины, однако существуют и общие механизмы, лежащие в основе развития респираторных инфекций [19].

Патогенез вирусных респираторных инфекций включает несколько ключевых этапов [20]:

1. Вход и первичная адгезия: возбудители респираторных заболеваний обычно проникают в организм через слизистые оболочки дыхательных путей. После этого они прикрепляются к поверхностным клеткам, используя специфические рецепторы на клеточной мембране.

2. Вход в клетки и репликация: после адгезии вирусные частицы проникают в клетки, где начинается процесс репликации вирусного генома. В зависимости от типа вируса, репликация может происходить в цитоплазме или ядре клетки.

3. Синтез вирусных белков и сборка новых вирусных частиц: В клетке хозяина синтезируются вирусные белки, которые затем собираются в новые вирусные частицы. Этот процесс может нарушать нормальную функцию клетки и приводить к её гибели.

4. Выход вирусных частиц и распространение инфекции: Новые вирусные частицы выходят из инфицированных клеток и распространяются на

соседние клетки, вызывая дальнейшее распространение инфекции по дыхательным путям.

Иммунная система организма отвечает на вирусную инфекцию активацией врожденных и адаптивных иммунных механизмов [21]. Врожденный иммунитет обеспечивает быструю, но неспецифическую защиту, тогда как адаптивный иммунитет обеспечивает более специфический и долговременный ответ, включающий выработку антител и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов.

2. Генетические факторы, влияющие на восприимчивость к респираторным инфекциям

Генетические факторы могут играть существенную роль в уязвимости организма к респираторным вирусным инфекциям [22]. За последние десятилетия проведено множество исследований, направленных на выявление конкретных генетических детерминант, влияющих на вероятность заражения вирусами, такими как грипп, коронавирусы и другие. В этих исследованиях использованы методы геномного секвенирования вирусных и человеческих геномов, геномного ассоциативного анализа (GWAS), а также функциона-

льные исследования, направленные на понимание механизмов взаимодействия вируса и хозяина [23–30].

Одним из первых генов, привлечших внимание исследователей, был IFITM3 (интерферон-индуцируемый трансмембранный белок), связанный с врожденным иммунным ответом [24]. Исследование Zhang и соавторов показало, что полиморфизм rs12252-C в этом гене значительно повышает восприимчивость к вирусу гриппа. Анализируя данные пациентов, госпитализированных с тяжелыми формами гриппа, ученые обнаружили, что этот вариант гена ассоциируется с более высокой вирусной нагрузкой и худшими клиническими исходами [24].

Исследования, направленные на изучение коронавирусной инфекции, выявили важную роль генов HLA [25]. В частности, исследование Nguyen и соавторов продемонстрировало, что аллель HLA-B*46:01 ассоциирован с повышенной восприимчивостью к SARS-CoV и SARS-CoV-2. Эти результаты были подкреплены анализом данных пациентов из разных стран, что подтверждает значимость HLA-генов в иммунном ответе на коронавирусную инфекцию [25].

Таблица 1. Генетические детерминанты, влияющие на уязвимость к респираторным вирусным инфекциям
Table 1. Genetic determinants influencing susceptibility to respiratory viral infections

Ген Gene	Детерминанта Determinant	Влияние Impact	Источник References
IFITM3	rs12252-C, rs34481144	Повышенная восприимчивость к гриппу Increased susceptibility to influenza	24
TLR3	L412F, rs3775291	Повышенная восприимчивость к гриппу и герпесу Increased susceptibility to influenza and herpes	28
HLA-B	*46:01, *15:03	Повышенная восприимчивость к SARS-CoV и SARS-CoV-2 Increased susceptibility to SARS-CoV and SARS-CoV-2	25
OAS1	rs10774671	Снижение противовирусной активности при COVID-19 Decreased antiviral activity with COVID-19	34
TLR7	c.2129_2132del, c.2383G>T	Нарушение ответа IFN при COVID-19 Impaired IFN response in COVID-19	10
MBL2	A/O и O/O	Увеличение восприимчивости к вирусным инфекциям Increased susceptibility to viral infections	36
DPP4	Полиморфизмы Polymorphisms	Повышенная восприимчивость к MERS-CoV Increased susceptibility to MERS-CoV	63
IL6	rs1800795	Увеличение риска тяжелого течения гриппа Increased risk of severe influenza	45

3. Гены и мутации, связанные с повышенной восприимчивостью к респираторным заболеваниям

IFITM3 (интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 3) играет ключевую роль в клеточной защите от вирусов путем блокирования проникновения вирусных частиц в клетки [26]. Полиморфизм rs12252-C изменяет аминокислотную последовательность белка, что приводит к снижению его противовирусной активности. Люди с гомозиготным состоянием по этому аллелю (CC)

имеют значительно повышенную восприимчивость к гриппу по сравнению с гетерозиготами (CT) или носителями дикого типа (TT) [24]. Вариант rs34481144 также ассоциирован с повышенной восприимчивостью, т.к. изменяет уровень экспрессии гена и функциональную активность белка [27].

Ген TLR3 (Toll-подобный рецептор 3) отвечает за распознавание вирусных двуцепочечных РНК и активацию врожденного иммунного ответа через

продукцию интерферонов типа I [28]. Полиморфизмы L412F и rs3775291 изменяют способность рецептора распознавать вирусные РНК и активировать сигналинг [29]. Это приводит к снижению продукции интерферонов и, соответственно, повышенной восприимчивости к респираторным вирусным инфекциям, что позволяет вирусам легче распространяться и вызывать заболевания [30].

Гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) играют ключевую роль в презентации вирусных антигенов Т-клеткам, что является важным фактором для адаптивного иммунного ответа [31]. Аллель HLA-B*46:01 был идентифицирован как маркер повышенной восприимчивости к SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, включают менее эффективную презентацию вирусных пептидов, что замедляет активацию цитотоксических Т-клеток. В результате вирус имеет больше времени для репликации и распространения [32]. Другой аллель, HLA-B*15:03, напротив, демонстрирует более эффективную презентацию вирусных антигенов, что способствует более быстрому и эффективному иммунному ответу, снижая вероятность инфицирования [33].

Ген OAS1 кодирует 2'-5'-олигоаденилат-синтетазу, которая активирует РНКазу L, разрушающую вирусные РНК [34]. Полиморфизм rs10774671 влияет на уровень активности этого фермента. Люди с определенными вариантами этого гена имеют

сниженные уровни активности OAS1, что уменьшает эффективность разрушения вирусных РНК и увеличивает вероятность инфицирования вирусами, такими как COVID-19. Исследования показывают, что этот полиморфизм значительно влияет на восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям через изменение антивирусной активности фермента [35].

Ген MBL2 кодирует маннозосвязывающий лектин, который играет важную роль в опсонизации и элиминации патогенов [36]. Полиморфизмы A/O и O/O связаны с низкими уровнями маннозосвязывающего лектина в сыворотке крови, что ослабляет врожденный иммунный ответ и увеличивает восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям. Исследования показывают, что низкий уровень MBL2 приводит к сниженной способности иммунной системы распознавать и уничтожать вирусные частицы, что повышает риск заражения различными вирусами, включая грипп и коронавирусы [37].

4. Влияние генетических мутаций на тяжесть течения заболевания

Генетические мутации играют значительную роль в определении тяжести и течения респираторных вирусных инфекций. В ряде случаев генетические вариации усугубляют течение болезни, приводя к более тяжелым симптомам, увеличивая риск осложнений [38].

Таблица 2. Генетические детерминанты, влияющие на тяжесть и течение заболевания

Table 2. Genetic determinants affecting the severity and course of the disease

Ген Gene	Детерминанта Determinant	Влияние Impact	Источник References
IFITM3	rs12252-C	Пониженная экспрессия IFITM3, тяжелое течение гриппа Reduced expression of IFITM3, severe influenza infection	24
TLR3	L412F	Нарушение функции TLR3, тяжелое течение гриппа TLR3 dysfunction, severe course of influenza	28
ACE2	rs2285666, rs4646116	Измененная экспрессия ACE2, тяжелое течение COVID-19 Altered ACE2 expression, severe course of COVID-19	40
TMPRSS2	rs2070788, rs383510	Повышенная экспрессия TMPRSS2, тяжелое течение COVID-19 Elevated expression of TMPRSS2, severe course of COVID-19	41, 42
OAS1	rs10774671, rs1131454	Сниженная активность OAS1, тяжелое течение COVID-19 Reduced OAS1 activity, severe course of COVID-19	34
DPP4	rs2070788	Повышенная экспрессия DPP4, тяжелое течение MERS-CoV Increased DPP4 expression, severe course of MERS-CoV	63
MBL2	Генотип O/O	Пониженная концентрация MBL, тяжелое течение респираторных инфекций Reduced MBL concentration, severe respiratory infections	36
IL6	rs1800795	Повышенная продукция IL-6, тяжелое течение респираторных инфекций Increased IL-6 production, severe respiratory infections	45
CXCL10	rs4508917	Повышенная продукция CXCL10, тяжелое течение COVID-19 Increased production of CXCL10, severe course of COVID-19	46
CCR5	Δ32	Нарушенная функция CCR5, тяжелое течение респираторных инфекций Impaired CCR5 function, severe respiratory infections	47
APOE	ε4	Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 Increased risk of a severe course of COVID-19	48
HLA	HLA-A*25:01, HLA-B*27:07, HLA-C*01:02	Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 Increased risk of a severe course of COVID-19	25
ADAM17	rs3839024	Повышенная активность ADAM17, тяжелое течение COVID-19 Elevated ADAM17 activity, severe course of COVID-19	49

CDHR3	rs6967330	Тяжелое течение респираторных инфекций, вызванных риновирусом С Severe course of respiratory infections caused by rhinovirus C	50
IL1RN	rs419598	Тяжелое течение аденовирусной инфекции Severe course of adenovirus infection	51
IL10	rs1800896	Повышенная продукция IL-10, тяжелое течение респираторных инфекций Increased IL-10 production, severe respiratory infections	52

Одним из ярких примеров является полиморфизм rs12252-С в гене IFITM3, который существенно влияет на тяжесть течения гриппа [39]. Данная мутация связана с пониженной экспрессией белка IFITM3, играющего ключевую роль в ограничении репликации вируса внутри клеток. Исследование, проведенное Zhang *et al.*, показало, что у населения Китая полиморфизм rs12252-С значительно чаще встречается у пациентов с тяжелыми формами гриппа по сравнению с пациентами с легким течением болезни [24].

Мутация L412F в гене TLR3 также влияет на тяжесть протекания инфекции, ассоциированной с вирусом гриппа [29]. Этот ген кодирует толл-подобный рецептор 3, который распознает вирусные РНК и активирует иммунный ответ. Исследование Croci *et al.* показало, что мутация L412F нарушает функцию TLR3, снижая способность иммунной системы эффективно бороться с вирусом гриппа [29].

Ген ACE2, кодирующий ангиотензин-превращающий фермент 2, который используется вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в клетки, также важен. Полиморфизмы rs2285666 и rs4646116 могут влиять на тяжесть COVID-19. Исследование Chen *et al.* продемонстрировало, что эти полиморфизмы связаны с измененной экспрессией ACE2, что может способствовать более тяжелому течению COVID-19. Повышенная экспрессия ACE2, обусловленная этими полиморфизмами, увеличивает вероятность вирусной инвазии и ухудшает клинические исходы [40].

Другим значимым геном является TMPRSS2, кодирующий трансмембранную протеазу серин 2, активирующую S-белок SARS-CoV-2 [41]. Полиморфизмы rs2070788 и rs383510 в этом гене связаны с повышенной тяжестью COVID-19 [42]. Исследование Pandey *et al.* показало, что эти вариации увеличивают экспрессию TMPRSS2, способствуя более эффективной активации вируса и приводя к более тяжелому течению болезни.

Ген OAS1, кодирующий 2'-5'-олигоаденилат синтазу 1, также имеет значение [43]. Полиморфизмы rs10774671 и rs1131454 в этом гене ассоциированы с повышенной тяжестью COVID-19. Исследование Huffman *et al.* показало, что эти вариации снижают активность OAS1, ослабляя иммунный ответ и увеличивая риск тяжелого течения COVID-19.

Ген MBL2, кодирующий манноза-связывающий лектин, согласно имеющимся данным, также может оказывать влияние на тяжесть заболевания респираторными инфекциями. Вариации в этом гене, такие как генотип O/O, связаны с пониженной концентрацией манноза-связывающего лектина в крови и повышенной тяжестью респираторных инфекций [44]. Исследование Eisen *et al.* показало, что люди с генотипом O/O имеют более высокий риск развития тяжелых форм респираторных инфекций, включая пневмонию [44].

Полиморфизм rs1800795 в гене IL6, кодирующем интерлейкин-6, ассоциирован с повышенной тяжестью респираторных инфекций. Исследование Falahi *et al.* выявило, что этот полиморфизм увеличивает продукцию IL-6, что может способствовать чрезмерной воспалительной реакции и ухудшению клинических исходов [45].

Ген CXCL10, кодирующий хемокин, привлекающий иммунные клетки к месту инфекции, также занимает значимое место в предсказании течения респираторного заболевания у людей. Полиморфизм rs4508917 в этом гене связан с повышенной тяжестью COVID-19. Исследование Li *et al.* показало, что этот полиморфизм увеличивает продукцию CXCL10, что может приводить к усиленной воспалительной реакции и повреждению тканей [46].

Мутация Δ32 в гене CCR5, кодирующем рецептор для хемокинов, связана с повышенной тяжестью респираторных инфекций. Исследование Ni *et al.* показало, что люди с данной мутацией имеют более высокий риск тяжелого течения респираторных инфекций из-за нарушенной функции CCR5 [47].

Аллель ε4 гена APOE ассоциирован с повышенной тяжестью COVID-19. Исследование Chen *et al.* показало, что носители аллеля ε4 имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, вероятно, из-за его влияния на метаболические процессы и воспаление [48].

Гены HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) также играют значительную роль в патогенезе. Определенные аллели HLA связаны с тяжестью COVID-19. В частности, HLA-A*25:01, HLA-B*27:07 и HLA-C*01:02 ассоциированы с повышенным риском тяжелого течения заболевания. Исследование Nguyen *et al.* подтвердило эти ассоциации, указывая на важность генетической предрасположенности в иммунном ответе на SARS-CoV-2 [25].

Полиморфизм rs3839024 в гене ADAM17, кодирующем металлопротеиназу, связан с повышенной тяжестью COVID-19. Исследование Jocher *et al.* показало, что этот полиморфизм увеличивает активность ADAM17, способствуя повреждению тканей и ухудшению клинических исходов [49].

Полиморфизм rs6967330 в гене CDHR3, кодирующем кадгерин-сродственный белок 3, ассоциирован с тяжестью заболевания, вызванного риновирусом С. Исследование Bochkov *et al.* показало, что дети с этой мутацией подвержены более тяжелым формам астмы и респираторных инфекций, вызванных риновирусом С [50].

Полиморфизм rs419598 в гене IL1RN, кодирующем антагониста рецептора интерлейкина-1, связан с тяжестью аденовирусной инфекции. Исследование Mesa *et al.* выявило, что этот полиморфизм увеличивает риск тяжелого течения аденовирусной инфекции, что связано с нарушением регуляции воспалительного ответа [51].

Полиморфизм rs1800896 в гене IL10, кодирующем интерлейкин-10, ассоциирован с повышенной тяжестью респираторных инфекций. Исследование Braga et al. показало, что этот полиморфизм приводит к увеличению продукции интерлейкина-10, что может способствовать ухудшению клинических исходов [52].

Таким образом, генетические особенности хозяина могут оказывать значительное влияние как на восприимчивость к инфекциям, так и на тяжесть самого заболевания.

5. Примеры из клинической практики и эпидемиологических исследований

Примеры из клинической практики и эпидемиологических исследований подтверждают значимость генетических факторов в определении тяжести респираторных вирусных инфекций [53]. В одном из исследований [24], проведенном среди китайской популяции, было установлено, что полиморфизм rs12252-C в гене IFITM3 встречается значительно чаще у пациентов с тяжелыми формами гриппа, чем у тех, у кого заболевание протекало в легкой форме. Это указывает на то, что данная мутация может служить предиктором тяжести заболевания и использоваться для идентификации лиц с высоким риском развития осложнений.

Эпидемиологические исследования также выявили значимость генетических факторов. Например, исследование полиморфизмов в гене TMPRSS2 (rs2070788 и rs383510) показало, что данные вариации связаны с повышенной тяжестью COVID-19 [54]. Люди с определенными полиморфизмами в этом гене имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, что подтверждается данными эпидемиологических наблюдений [55].

Еще одним примером является мутация в гене CDHR3 (rs6967330), которая ассоциируется с повышенной тяжестью респираторных инфекций, вызванных риновирусом С [56]. Клинические наблюдения показали, что дети с этой мутацией чаще страдают от тяжелых форм астмы и респираторных инфекций, что подтверждает значимость генетических факторов в определении клинических исходов [57].

Эти примеры из клинической практики и эпидемиологических исследований подчеркивают важность генетических факторов в определении тяжести и хода респираторных вирусных инфекций. Исследования продолжаются, и новые данные помогают лучше понимать механизмы воздействия генетических мутаций на течение заболеваний, что открывает возможности для разработки более эффективных методов лечения и профилактики.

6. Потенциал генетического тестирования в предсказании риска тяжелого течения заболеваний

Генетическое тестирование предоставляет возможность для раннего выявления лиц с повышенной уязвимостью к респираторным инфекциям и предсказания тяжести их течения [58]. Это особенно важно в условиях пандемий, таких как COVID-19, когда своевременная идентификация групп риска может существенно снизить нагрузку на системы здравоохранения и улучшить исходы лечения [59].

Генетическое тестирование на наличие полиморфизмов в гене IFITM3, таких как rs12252-C, может помочь в выявлении лиц с повышенным риском

тяжелого течения гриппа [60]. Это позволяет проводить более интенсивные профилактические мероприятия, включая вакцинацию и применение противовирусных препаратов у этих пациентов.

Аналогично, генетическое тестирование на мутации в гене TLR7 может использоваться для выявления мужчин с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [61]. Это особенно важно для разработки индивидуальных стратегий лечения и профилактики, направленных на снижение риска тяжелых осложнений.

7. Перспективы персонализированной медицины в лечении респираторных инфекций

Персонализированная медицина, основанная на генетических данных, открывает новые горизонты в лечении респираторных инфекций. Использование генетической информации позволяет подбирать наиболее эффективные противовирусные препараты и разрабатывать таргетные терапевтические подходы [62].

Например, применение ингибиторов DPP4 может быть эффективным у пациентов с MERS-CoV, так как этот вирус использует DPP4 в качестве рецептора для входа в клетки. Исследования показали, что блокирование DPP4 может предотвращать инфекцию клеток MERS-CoV, что открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов на основе ингибиторов DPP4 [63].

Генная терапия также может быть перспективной для лечения респираторных инфекций, особенно у пациентов с генетическими дефектами, влияющими на иммунную систему. Применение методов редактирования генома, таких как CRISPR/Cas9, позволяет корректировать мутации в ключевых генах, восстанавливая нормальную функцию иммунной системы и улучшая исходы лечения [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были рассмотрены современные данные о влиянии мутаций в человеческом геноме на восприимчивость к инфекционным заболеваниям вирусной этиологии и тяжесть их течения. Подчеркнута важность интеграции генетических данных в клиническую практику для улучшения диагностики, прогнозирования и лечения этих заболеваний. Перспективы будущих исследований включают дальнейшее изучение генетических факторов, влияющих на патогенез респираторных инфекций, а также разработку новых методов генетической диагностики и таргетной терапии. Важно продолжать интеграцию генетических данных в клиническую практику, чтобы повысить эффективность лечения и уменьшить негативное воздействие инфекционных заболеваний на население РФ.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при поддержке гранта РФ № 23-64-00005. Лаборатория геномики и эволюции вирусов действует в рамках государственного задания № 122120600015-2.

ACKNOWLEDGMENT

The study was supported by Russian Science Foundation (project no. 23-64-00005). The Laboratory of Genomics and

Evolution of Viruses was supported by the State-funded budget project (no. 122120600015-2).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Morris D.R., Qu Y., Thomason K.S., de Mello A.H., Preble R., Menachery V.D., Casola A., Garofalo R.P. The impact of RSV/SARS-CoV-2 co-infection on clinical disease and viral replication: insights from a BALB/c mouse model. Preprint // bioRxiv. 2023. URL: <http://biorxiv.org/content/early/2023/05/24/2023.05.24.542043> (дата обращения 20.08.2024).
- Papagiannis D., Perlepe G., Tendolouri T., Karakitsiou P., Damagka G., Kalaitzi A., Alevra S., Malli F., Gourgoulis K.I. Proportion of Respiratory Syncytial Virus, SARS-CoV-2, Influenza A/B, and Adenovirus Cases via Rapid Tests in the Community during Winter 2023-A Cross Sectional Study // Diseases. 2023. V. 11. Iss 3. P. 122. <https://doi.org/10.3390/diseases11030122>
- Reed K.D. Respiratory Tract Infections: A Clinical Approach // Molecular Medical Microbiology. 2015. P. 1499–1506. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00084-6>
- Waterer G., Wunderink R. Respiratory infections: a current and future threat // Respirology. 2009. V. 14(5). P. 651–655. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01554.x>
- Quiros-Roldan E., Sottini A., Natali P.G., Imberti L., The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases // Microorganisms. 2024. V. 12. Iss. 4. P. 775. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040775>
- Lacoma A., Mateo L., Blanco I., Méndez M.J., Rodrigo C., Latorre I., Villar-Hernandez R., Domínguez J., Prat C. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract // Infections. Frontiers in Immunology. V. 10. Article Id: 1013. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01013>
- Pérez-Rubio G., Ponce-Gallegos M.A., Domínguez-Mazzocco B.A., Ponce-Gallegos J., García-Ramírez R.A., Falfán-Valencia R. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1 // Viruses. 2021. V. 13. P. 344. <https://doi.org/10.3390/v13020344>
- Mettelman R.C., Thomas P.G. Human Susceptibility to Influenza Infection and Severe Disease // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2021. V. 11. Iss. 5. URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/11/5/a038711> (дата обращения 20.08.2024) <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038711>
- Angulo-Aguado M., Carrillo-Martinez J.C., Contreras-Bravo N.C., Morel A., Parra-Abaunza K., Usaquén W., Fonseca-Mendoza D.J., Ortega-Recalde O. Next-generation sequencing of host genetics risk factors associated with COVID-19 severity and long-COVID in Colombian population // Scientific reports. 2024. V. 14. Iss. 1. Article Id: 8497. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57982-3>
- Boos J., van der Made C.I., Ramakrishnan G., Coughlan E., Asselta R., Lösche B.S., Valenti L.V.C., de Cid R., Bujanda L., Julià A., Pairo-Castineira E., Baillie J.K., May S., Zmetica B., Heggemann J., Albillos A., Banales J. M., Barretina J., Blay N., Bonfanti P., Ludwig K.U. Stratified analyses refine association between TLR7 rare variants and severe COVID-19 // HGG Advances. 2024. V. 5. Iss. 4. P. 2666–2477. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100323>
- Britannica, The Editors of Encyclopedia. Point mutation. Encyclopedia Britannica, 2014, <https://www.britannica.com/science/point-mutation>. (дата обращения: 20.08.2024)
- Nesta A.V., Tafur D., Beck C.R. Hotspots of Human Mutation // Trends Genet. 2021. V. 37. Iss. 8. P. 717–729. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.003>
- Govers C., Calder P.C., Savelkoul H.F.J., Albers R., van Neerven R.J.J. Ingestion, Immunity, and Infection: Nutrition and Viral Respiratory Tract Infections // Frontiers in immunology. 2022. V. 13. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.841532> (дата обращения: 20.08.2024). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841532>
- Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses // Clinical microbiology reviews. V. 22. Iss. 2. P. 240–273. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
- Mangino M., Roederer M., Beddall M.H., Nestle F.O., Spector T.D. Innate and adaptive immune traits are differentially affected by genetic and environmental factors // Nature communications. 2014. V. 8. Iss. 1. Article Id: 13850. <https://doi.org/10.1038/ncomms13850>
- Aristizábal B., González Á. Innate immune system. From Bench to Bedside. El Rosario University Press. 2013. V. 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/> (дата обращения 20.07.2024)
- Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. V 5. 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/> (дата обращения: 20.07.2024)
- Prasad S., Lownik E., Ricco J. Viral Infections of the Respiratory Tract // Family Medicine. 2016. P 507–517. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04414-9_41
- Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Gureyev V.N. COVID-19, Influenza, and Other Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Part I. COVID-19 and Influenza // Molecular genetics, microbiology and virology. V. 37. Iss. 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.3103/S0891416822010025>
- Eugenia Ma., Patricia D., Horacio L., Delgado. R., Cabello-Gutiérrez C. Pathogenesis of Viral Respiratory Infection // Respiratory Disease and Infection. 2013. V. 1. <https://doi.org/10.5772/54287>
- Mueller S.N., Rouse B.T. Immune responses to viruses // Clinical Immunology. 2008. P. 421–431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04404-2.10027-2>
- Oladejo B.O., Adeboboye C.F., Adebolu T.T. Understanding the genetic determinant of severity in viral diseases: a case of SARS-Cov-2 infection // The Egyptian journal of medical human genetics. 2020. V. 21. Iss. 1. P. 77. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00122-z>
- Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y., Martin A.R., Martin H.C. Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies // Nature Reviews Methods Primers. V. 1. Iss. 1. P. 59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
- Zhang Y.H., Zhao Y., Li N., Peng Y.C., Giannoulatou E., Jin R.H., Yan H.P., Wu H., Liu J.H., Liu N., Wang D.Y., Shu Y.L., Ho L.P., Kellam P., McMichael A., Dong T. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals // Nature communications. 2013. V. 4. Iss. 1. P. 1418. <https://doi.org/10.1038/ncomms2433>
- Nguyen A., David J.K., Maden S.K. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // Journal of virology. 2020. V. 94. Iss. 13. URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00510-20> (дата обращения 20.07.2024) <https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20>

26. Jiang L.Q., Xia T., Hu Y.H., Sun M.S., Yan S., Lei C.Q., Shu H.B., Guo J.H., Liu Y. IFITM3 inhibits virus-triggered induction of type I interferon by mediating autophagosome-dependent degradation of IRF3 // *Cellular & molecular immunology*. 2018. V. 15. Iss. 9. P. 858–867. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.15>
27. Cuesta-Llavona E., Albaiceta G.M., García-Clemente M., Duarte-Herrera I.D., Amado-Rodríguez L., Hermida-Valverde T., Enríquez-Rodríguez A.I., Hernández-González C., Melón S., Álvarez-Argüelles M.E., Boga J.A., Rojo-Alba S., Vázquez-Coto D., Gómez J., Coto E. Association between the interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs34481144 / rs12252 haplotypes and COVID-19 // *Current research in virological science*. 2021. V. 2. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666478X21000106> (дата обращения: 20.07.2024). <https://doi.org/10.1016/j.crviro.2021.100016>
28. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021. V. 22. Iss. 8. P. 609–632. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000808>
29. Croci S., Venneri M.A., Mantovani S., Fallerini C., Benetti E., Picchiotti N., Campolo F., Imperatore F., Palmieri M., Daga S., Gabbi C., Montagnani F., Beligni G., Farias T.D.J., Carriero M.L., Di Sarno L., Alaverdian D., Aslaksen S., Cubellis M.V., Spiga O., Meloni I. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males // *Autophagy*. 2022. V. 18. Iss. 7. P. 1662–1672. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1995152>
30. Mertowska P., Smolak K., Mertowski S., Grywalska E. Immunomodulatory Role of Interferons in Viral and Bacterial Infections // *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24. Iss. 12. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/10115>. (дата обращения: 26.07.2024). <https://doi.org/10.3390/ijms241210115>
31. Janeway C.A.Jr, Travers P., Walport M. The major histocompatibility complex and its functions. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science. 2001. 199 p.
32. 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 sciences*. 2023. V. 315. Article Id: 121374. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121374>
33. Crux N.B., Elahi S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? // *Frontiers in immunology*. 2017. V. 8. P. 832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00832>
34. Kristiansen H., Scherer C.A., McVean M., Iadonato S.P., Vends S., Thavachelvam K., Steffensen T.B., Horan K.A., Kuri T., Weber F., Paludan S.R., Hartmann R. Extracellular 2'-5' oligoadenylate synthetase stimulates RNase L-independent antiviral activity: a novel mechanism of virus-induced innate immunity // *Journal of virology*. 2010. V. 84. Iss. 22. P. 11898–11904. <https://doi.org/10.1128/JVI.01003-10>
35. Sánchez-González M.T., Cienfuegos-Jiménez O., Álvarez-Cuevas S., Pérez-Maya A.A., Borrego-Soto G., Marino-Martínez I.A. Prevalence of the SNP rs10774671 of the OAS1 gene in Mexico as a possible predisposing factor for RNA virus disease // *International journal of molecular epidemiology and genetics*. 2021. V. 12. Iss. 3. P. 52–60.
36. Antony J.S., Ojirongbe O., van Tong H., Ouf E.A., Engleitner T., Akindele A.A., Sina-Agbaje O.R., Adeyeba A.O., Kreamsner P.G., Velavan T.P. Mannose-binding lectin and susceptibility to schistosomiasis // *The Journal of infectious diseases*. 2013. V. 207. Iss. 11. P. 1675–1683. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit081>
37. Jahan I., Hayat S., Khalid M.M., Ahammad R.U., Asad A., Islam B., Mohammad Q.D., Jacobs B.C., Islam Z. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms with Guillain-Barré syndrome // *Scientific reports*. 2022. V. 12. Article Id: 5791. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09621-y>
38. Kaler J., Hussain A., Patel K., Hernandez T., Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation // *Cureus*. 2023. V. 15. Iss. 3. Article Id: 36342. <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>
39. Xuan Y., Wang L.N., Li W., Zi H.R., Guo Y., Yan W.J., Chen X.B., Wei P.M. IFITM3 rs12252 T>C polymorphism is associated with the risk of severe influenza: a meta-analysis // *Epidemiology and infection*. 2015. V. 143. Iss. 1. P. 2975–2984. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000278>
40. Chen Q., Langenbach S., Li M., Xia Y.C., Gao X., Gartner M.J., Pharo E.A., Williams S.M., Todd S., Clarke N., Ranganathan S., Baker M. L., Subbarao K., Stewart A. G. ACE2 Expression in Organotypic Human Airway Epithelial Cultures and Airway Biopsies // *Frontiers in pharmacology*. 2022. V. 13. Article Id: 813087. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.813087>
41. Posadas-Sánchez R., Fragoso J. M., Sánchez-Muñoz F., Rojas-Velasco G., Ramírez-Bello J., López-Reyes A., Martínez-Gómez L.E., Sierra-Fernández C., Rodríguez-Reyna T., Regino-Zamarripa N. E., Ramírez-Martínez G., Zuñiga-Ramos J., Vargas-Alarcón G. Association of the Transmembrane Serine Protease-2 (TMPRSS2) Polymorphisms with COVID-19 // *Viruses*. 2022. V. 14. Iss. 9. P. 1976. <https://doi.org/10.3390/v14091976>
42. Pandey R.K., Srivastava A., Singh P.P., Chaubey G. Genetic association of TMPRSS2 rs2070788 polymorphism with COVID-19 case fatality rate among Indian populations // *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2022. V. 98. Article Id: 105206. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105206>
43. Huffman J.E., Butler-Laporte G., Khan A., Pairo-Castineira E., Drivas T.G., Peloso G.M., Nakanishi T., Ganna A., Verma A., Baillie J.K., Kiryluk K., Richards J.B., Zeberg H. Multi-ancestry fine mapping implicates OAS1 splicing in risk of severe COVID-19 // *Nature genetics*. 2022. V. 54. P. 125–127. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00996-8>
44. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection // *Journal of innate immunity*. 2010. V. 2. Iss. 2. P. 114–122. <https://doi.org/10.1159/000228159>
45. Falahi S., Zamanian M.H., Feizollahi P., Rezaeiemanesh A., Salari F., Mahmoudi Z., Gorgin Karaji A. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population // *Cytokine*. 2022. V. 154. Article Id: 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>
46. Li M., Xu Y., Pu K., Fan J., Cheng Z., Chen H., Zhou, L. Genetic polymorphisms of chemokine (C-X-C motif) ligand 10 gene associated with hepatitis B virus infection in a Chinese Han population // *International immunopharmacology*. 2021. V. 98. Article Id: 107888. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107888>
47. Ni J., Wang D., Wang S. The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-

- analysis // *Open medicine*. 2018. V. 13. P. 467–474. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0062>
48. Chen F., Chen Y., Ke Q., Wang Y., Gong Z., Chen X., Cai Y., Li S., Sun Y., Peng X., Ji Y., Zhang T., Wu W., Cui L., Wang Y. ApoE4 associated with severe COVID-19 outcomes via downregulation of ACE2 and imbalanced RAS pathway // *Journal of translational medicine*. 2023. V. 21. Iss. 1. P. 103. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03945-7>
49. Jocher G., Grass V., Tschirner S.K., Riepler L., Breimann S., Kaya T., Oelsner M., Hamad M.S., Hofmann L. I., Blobel C.P., Schmidt-Weber C.B., Gokce O., Jakwerth C.A., Trimpert J., Kimpel J., Pichlmair A., Lichtenthaler S. F. ADAM10 and ADAM17 promote SARS-CoV-2 cell entry and spike protein-mediated lung cell fusion // *EMBO reports*. 2022. V. 23. Iss. 6. Article Id: e54305. <https://doi.org/10.15252/embr.202154305>
50. Bochkov Y.A., Watters K., Ashraf S., Griggs T.F., Devries M.K., Jackson D.J. Palmenberg A.C., Gern J.E. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. V. 112. Iss. 17. P. 5485–5490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421178112>
51. Mesa F., Lanza E., García L., Marfil-Alvarez R., Magan-Fernandez A. Polymorphism IL-1RN rs419598 reduces the susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent // *PLoS One*. 2017. V. 12. Iss. 10. Article Id: e0186366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186366>
52. Braga M., Lara-Armi F.F., Neves J.S.F., Rocha-Loures M.A., Terron-Monich M.S., Bahls-Pinto L.D., de Lima Neto Q.A., Zacarias J.M.V., Sell A.M., Visentainer J.E.L. Influence of IL10 (rs1800896) Polymorphism and TNF- α , IL-10, IL-17A, and IL-17F Serum Levels in Ankylosing Spondylitis // *Frontiers in immunology*. 2021. V. 12. Article Id: 653611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653611>
53. Wang X., Stelzer-Braid S., Scotch M., Rawlinson W.D. Detection of respiratory viruses directly from clinical samples using next-generation sequencing: A literature review of recent advances and potential for routine clinical use // *Reviews in medical virology*. 2022. V. 32. Iss. 5. Article Id: e2375. <https://doi.org/10.1002/rmv.2375>
54. Adli A., Rahimi M., Khodaie R., Hashemzaei N., Hosseini S.M. Role of genetic variants and host polymorphisms on COVID-19: From viral entrance mechanisms to immunological reactions // *Journal of medical virology*. 2022. V. 94. Iss. 5. P. 1846–1865. <https://doi.org/10.1002/jmv.27615>
55. Cappadona C., Rimoldi V., Paraboschi E.M., Asselta R. Genetic susceptibility to severe COVID-19 // *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2023. V. 110. Article Id: 105426. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105426>
56. Bochkov Y.A., Gern J.E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease // *Current allergy and asthma reports*. 2016. V. 16. Iss. 4. P. 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
57. Bønnelykke K., Coleman A.T., Evans M.D., Thorsen J., Waage J., Vissing N.H., Carlsson C.J., Stokholm J., Chawes B. L., Jessen L.E., Fischer T.K., Bochkov Y.A., Ober C., Lemanske R.F., Jr Jackson D.J., Gern J.E., Bisgaard H. Cadherin-related Family Member 3 Genetics and Rhinovirus C Respiratory Illnesses // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018. V. 197. Iss. 5. P. 589–594. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-1021OC>
58. McClain M.T., Constantine F.J., Nicholson B.P., Nichols M., Burke T.W., Henao R., Jones D.C., Hudson L.L., Jaggers L.B., Veldman T., Mazur A., Park L.P., Suchindran S., Tsalik E.L., Ginsburg G.S., Woods C.W. A blood-based host gene expression assay for early detection of respiratory viral infection: an index-cluster prospective cohort study // *The Lancet. Infectious diseases*. 2021. V. 21. Iss. 3. P. 396–404. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30486-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30486-2)
59. Kwok A.J., Mentzer A. Knight J.C. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities // *Nature Reviews Genetics*. 2021. V. 22. P. 137–153. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00297-6>
60. Zhang Y., Makvandi-Nejad S., Qin L., Zhao Y., Zhang T., Wang L., Repapi E., Taylor S., McMichael A., Li N., Dong T., Wu H. Interferon-induced transmembrane protein-3 rs12252-C is associated with rapid progression of acute HIV-1 infection in Chinese MSM cohort // *AIDS*. 2015. V. 29. Iss. 8. P. 889–894. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000632>
61. Solanich X., Vargas-Parra G., van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., Antolí A., Del Valle J., Rocamora-Blanch G., Setién F., Esteller M., van Reijmersdal S.V., Riera-Mestre A., Sabater-Riera J., Capellá G., van de Veerdonk F.L., van der Hoven B., Corbella X., Hoischen A., Lázaro C. Genetic Screening for TLR7 Variants in Young and Previously Healthy Men with Severe COVID-19 // *Frontiers in immunology*. 2021. V. 12. Article Id: 719115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719115>
62. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress // *Fertility and sterility*. 2018. V. 109. Iss. 6. P. 952–963. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
63. Nag S., Mandal S., Mukherjee O., Mukherjee S., Kundu R. DPP-4 Inhibitors as a savior for COVID-19 patients with diabetes // *Future virology*. 2022. V. 18. Iss. 5. P. 321–333. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0112>
64. Hussien B.M., Najmadden Z.B., Abdullah S.R., Rasul M.F., Mustafa S.A., Ghafouri-Fard S., Taheri M. CRISPR/Cas9 gene editing: a novel strategy for fighting drug resistance in respiratory disorders // *Cell communication and signaling: CCS*. 2024. V. 22. Iss. 1. P. 329. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01713-8>

REFERENCES

1. Morris D.R., Qu Y., Thomason K.S., de Mello A.H., Preble R., Menachery V.D., Casola A., Garofalo R.P. The impact of RSV/SARS-CoV-2 co-infection on clinical disease and viral replication: insights from a BALB/c mouse model. *bioRxiv*, 2023. Available at: <http://biorxiv.org/content/early/2023/05/24/2023.05.24.542043.abstract> (accessed: 20.08.2024). <https://doi.org/10.1101/2023.05.24.542043>
2. Papagiannis D., Perlepe G., Tendolouri T., Karakitsiou P., Damagka G., Kalaitzi A., Alevra S., Malli F., Gourgoulis K.I. Proportion of Respiratory Syncytial Virus, SARS-CoV-2, Influenza A/B, and Adenovirus Cases via Rapid Tests in the Community during Winter 2023-A Cross Sectional Study. *Diseases*, 2023, vol. 11, iss. 3, p. 122. <https://doi.org/10.3390/diseases11030122>
3. Reed K.D. Respiratory Tract Infections: A Clinical Approach. *Molecular Medical Microbiology*, 2015, pp. 1499–1506. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00084-6>
4. Waterer G., Wunderink R. Respiratory infections: a current and future threat. *Respirology*, 2009, vol. 14, iss. 5, pp. 651–655. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01554.x>

5. Quiros-Roldan E., Sottini A., Natali P.G., Imberti L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, iss. 4, p. 775. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040775>
6. Lacoma A., Mateo L., Blanco I., Méndez M.J., Rodrigo C., Latorre I., Villar-Hernandez R., Domínguez J., Prat C. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 10, article id: 1013. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01013>
7. Pérez-Rubio G., Ponce-Gallegos M.A., Domínguez-Mazzocco B.A., Ponce-Gallegos J., García-Ramírez R.A., Falfán-Valencia R. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1. *Viruses*, 2021, vol. 13, p. 344. <https://doi.org/10.3390/v13020344>
8. Mettelman R.C., Thomas P.G. Human Susceptibility to Influenza Infection and Severe Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2021, vol. 11, iss. 5. Available at: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/11/5/a038711> (accessed: 20.08.2024) <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038711>
9. Angulo-Aguado M., Carrillo-Martinez J.C., Contreras-Bravo N.C., Morel A., Parra-Abaunza K., Usaquén W., Fonseca-Mendoza D.J., Ortega-Recalde O. Next-generation sequencing of host genetics risk factors associated with COVID-19 severity and long-COVID in Colombian population. *Scientific Reports*, 2024, vol. 14, iss. 1, article id: 8497. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57982-3>
10. Boos J., van der Made C.I., Ramakrishnan G., Coughlan E., Asselta R., Lösche B.S., Valenti L.V.C., de Cid R., Bujanda L., Julià A., Pairo-Castineira E., Baillie J.K., May S., Zametica B., Heggemann J., Albillos A., Banales J.M., Barretina J., Blay N., Bonfanti P., Ludwig K.U. Stratified analyses refine association between TLR7 rare variants and severe COVID-19. *HGG Advances*, 2024, vol. 5, iss. 4, pp. 2666–2477. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100323>
11. Britannica, The Editors of Encyclopedia. Point mutation. *Encyclopedia Britannica*, 2014. Available at: <https://www.britannica.com/science/point-mutation> (accessed: 20.08.2024)
12. Nesta A.V., Tafur D., Beck C.R. Hotspots of Human Mutation. *Trends in Genetics*, 2021, vol. 37, iss. 8, pp. 717–729. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.003>
13. Govers C., Calder P.C., Savelkoul H.F.J., Albers R., van Neerven R.J.J. Ingestion, Immunity, and Infection: Nutrition and Viral Respiratory Tract Infections. *Frontiers in Immunology*, 2022, vol. 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/no.s/10.3389/fimmu.2022.841532/full> (accessed: 20.08.2024). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841532>
14. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2009, vol. 22, iss. 2, pp. 240–273. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
15. Mangino M., Roederer M., Beddall M.H., Nestle F.O., Spector T.D. Innate and adaptive immune traits are differentially affected by genetic and environmental factors. *Nature Communications*, 2014, vol. 8, article id: 13850. <https://doi.org/10.1038/ncomms13850>
16. Aristizábal B., González Á. Innate immune system. *From Bench to Bedside*. El Rosario University Press, 2013, vol. 2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/> (accessed: 20.07.2024)
17. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. *Garland Science*, 2001, vol. 5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/> (accessed: 20.07.2024)
18. Prasad S., Lownik E., Ricco J. Viral Infections of the Respiratory Tract. *Family Medicine*, 2016, pp. 507–517. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04414-9_41
19. Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Gureyev V.N. COVID-19, Influenza, and Other Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Part I. COVID-19 and Influenza. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2022, vol. 37, iss. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.3103/S0891416822010025>
20. Eugenia Ma., Patricia D., Horacio L., Delgado R., Cabello-Gutierrez C. Pathogenesis of Viral Respiratory Infection. *Respiratory Disease and Infection*, 2013, vol. 1. <https://doi.org/10.5772/54287>
21. Mueller S.N., Rouse B.T. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology*, 2008, pp. 421–431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04404-2.10027-2>
22. Oladejo B.O., Adeboboye C.F., Adebolu T.T. Understanding the genetic determinant of severity in viral diseases: a case of SARS-CoV-2 infection. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2020, vol. 21, iss. 1, p. 77. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00122-z>
23. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y., Martin A.R., Martin H.C., Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 2021, vol. 1, iss. 1, p. 59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
24. Zhang Y.H., Zhao Y., Li N., Peng Y.C., Giannoulitou E., Jin R.H., Yan H.P., Wu H., Liu J.H., Liu N., Wang D.Y., Shu Y.L., Ho L.P., Kellam P., McMichael A., Dong T. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals. *Nature Communications*, 2013, vol. 4, iss. 1, p. 1418. <https://doi.org/10.1038/ncomms2433>
25. Nguyen A., David J.K., Maden S.K. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of Virology*, 2020, vol. 94, iss. 13. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00510-20> (accessed: 20.07.2024). <https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20>
26. Jiang L.Q., Xia T., Hu Y.H., Sun M.S., Yan S., Lei C.Q., Shu H.B., Guo J.H., Liu Y. IFITM3 inhibits virus-triggered induction of type I interferon by mediating autophagosome-dependent degradation of IRF3. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, vol. 15, iss. 9, pp. 858–867. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.15>
27. Cuesta-Llavona E., Albaiceta G.M., García-Clemente M., Duarte-Herrera I.D., Amado-Rodríguez L., Hermida-Valverde T., Enríquez-Rodríguez A.I., Hernández-González C., Melón S., Álvarez-Argüelles M.E., Boga J.A., Rojo-Alba S., Vázquez-Coto D., Gómez J., Coto E. Association between the interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs34481144 / rs12252 haplotypes and COVID-19. *Current Research in Virological Science*, 2021, vol. 2. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/no./pii/S2666478X21000106> (accessed: 20.07.2024). <https://doi.org/10.1016/j.crviro.2021.100016>
28. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, vol. 22, iss. 8, pp. 609–632. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000808>
29. Croci S., Venneri M.A., Mantovani S., Fallerini C., Benetti E., Picchiotti N., Campolo F., Imperatore F., Palmieri M., Daga S., Gabbi C., Montagnani F., Beligni G., Farias T.D.J., Carriero

- M.L., Di Sarno L., Alaverdian D., Aslaksen S., Cubellis M.V., Spiga O., Meloni I. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males. *Autophagy*, 2022, vol. 18, iss. 7, pp. 1662–1672. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1995152>
30. Mertowska P., Smolak K., Mertowski S., Grywalska E. Immunomodulatory Role of Interferons in Viral and Bacterial Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, iss. 12. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/10115> (accessed: 26.07.2024). <https://doi.org/10.3390/ijms241210115>
31. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. The major histocompatibility complex and its functions. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th edition. New York: Garland Science, 2001, p. 199.
32. 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 Sciences*, 2023, vol. 315, article id: 121374. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121374>
33. Crux N.B., Elahi S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, p. 832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00832>
34. Kristiansen H., Scherer C.A., McVean M., Iadonato S.P., Vends S., Thavachelam K., Steffensen T.B., Horan K.A., Kuri T., Weber F., Paludan S.R., Hartmann R. Extracellular 2'-5' oligoadenylate synthetase stimulates RNase L-independent antiviral activity: a novel mechanism of virus-induced innate immunity. *Journal of Virology*, 2010, vol. 84, iss. 22, pp. 11898–11904. <https://doi.org/10.1128/JVI.01003-10>
35. Sánchez-González M.T., Cienfuegos-Jiménez O., Álvarez-Cuevas S., Pérez-Maya A.A., Borrego-Soto G., Marino-Martínez I.A. Prevalence of the SNP rs10774671 of the OAS1 gene in Mexico as a possible predisposing factor for RNA virus disease. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 2021, vol. 12, iss. 3, pp. 52–60.
36. Antony J.S., Ojrongbe O., van Tong H., Ouf E.A., Engleitner T., Akindele A.A., Sina-Agbaje O.R., Adeyeba A.O., Kremsner P.G., Velavan T.P. Mannose-binding lectin and susceptibility to schistosomiasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2013, vol. 207, iss. 11, pp. 1675–1683. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit081>
37. Jahan I., Hayat S., Khalid M.M., Ahammad R.U., Asad A., Islam B., Mohammad Q.D., Jacobs B.C., Islam Z. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms with Guillain-Barré syndrome. *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, article id: 5791. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09621-y>
38. Kaler J., Hussain A., Patel K., Hernandez T., Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*, 2023, vol. 15, iss. 3, article id: 36342. <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>
39. Xuan Y., Wang L.N., Li W., Zi H.R., Guo Y., Yan W.J., Chen X.B., Wei P.M. IFITM3 rs12252 T>C polymorphism is associated with the risk of severe influenza: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*, 2015, vol. 143, iss. 1, pp. 2975–2984. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000278>
40. Chen Q., Langenbach S., Li M., Xia Y.C., Gao X., Gartner M.J., Pharo E.A., Williams S.M., Todd S., Clarke N., Ranganathan S., Baker M.L., Subbarao K., Stewart A.G. ACE2 Expression in Organotypic Human Airway Epithelial Cultures and Airway Biopsies. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, vol. 13, article id: 813087. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.813087>
41. Posadas-Sánchez R., Fragoso J.M., Sánchez-Muñoz F., Rojas-Velasco G., Ramírez-Bello J., López-Reyes A., Martínez-Gómez L.E., Sierra-Fernández C., Rodríguez-Reyna T., Regino-Zamarrilla N.E., Ramírez-Martínez G., Zuñiga-Ramos J., Vargas-Alarcón G. Association of the Transmembrane Serine Protease-2 (TMPRSS2) Polymorphisms with COVID-19. *Viruses*, 2022, vol. 14, iss. 9, article id: 1976. <https://doi.org/10.3390/v14091976>
42. Pandey R.K., Srivastava A., Singh P.P., Chaubey G. Genetic association of TMPRSS2 rs2070788 polymorphism with COVID-19 case fatality rate among Indian populations. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 2022, vol. 98, article id: 105206. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105206>
43. Huffman J.E., Butler-Laporte G., Khan A., Pairo-Castineira E., Drivas T.G., Peloso G.M., Nakanishi T., Ganna A., Verma A., Baillie J.K., Kiryluk K., Richards J.B., Zeberg H. Multi-ancestry fine mapping implicates OAS1 splicing in risk of severe COVID-19. *Nature Genetics*, 2022, vol. 54, pp. 125–127. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00996-8>
44. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *Journal of Innate Immunity*, 2010, vol. 2, iss. 2, pp. 114–122. <https://doi.org/10.1159/000228159>
45. Falahi S., Zamanian M.H., Feizollahi P., Rezaeiemanesh A., Salari F., Mahmoudi Z., Gorgin Karaji A. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population. *Cytokine*, 2022, vol. 154, article id: 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>
46. Li M., Xu Y., Pu K., Fan J., Cheng Z., Chen H., Zhou L. Genetic polymorphisms of chemokine (C-X-C motif) ligand 10 gene associated with hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *International Immunopharmacology*, 2021, vol. 98, article id: 107888. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107888>
47. Ni J., Wang D., Wang S. The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-analysis. *Open Medicine*, 2018, vol. 13, pp. 467–474. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0062>
48. Chen F., Chen Y., Ke Q., Wang Y., Gong Z., Chen X., Cai Y., Li S., Sun Y., Peng X., Ji Y., Zhang T., Wu W., Cui L., Wang Y. ApoE4 associated with severe COVID-19 outcomes via downregulation of ACE2 and imbalanced RAS pathway. *Journal of Translational Medicine*, 2023, vol. 21, iss. 1, p. 103. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03945-7>
49. Jocher G., Grass V., Tschirner S.K., Riepler L., Breimann S., Kaya T., Oelsner M., Hamad M.S., Hofmann L.I., Blobel C.P., Schmidt-Weber C.B., Gokce O., Jakwerth C.A., Trimpert J., Kimpel J., Pichlmair A., Lichtenthaler S.F. ADAM10 and ADAM17 promote SARS-CoV-2 cell entry and spike protein-mediated lung cell fusion. *EMBO Reports*, 2022, vol. 23, iss. 6, article id: e54305. <https://doi.org/10.15252/embr.202154305>
50. Bochkov Y.A., Watters K., Ashraf S., Griggs T.F., Devries M.K., Jackson D.J., Palmenberg A.C., Gern J.E. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, vol. 112, iss. 17, pp. 5485–5490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421178112>
51. Mesa F., Lanza E., García L., Marfil-Alvarez R., Magan-Fernandez A. Polymorphism IL-1RN rs419598 reduces the

- susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent. *PLoS One*, 2017, vol. 12, iss. 10, article id: e0186366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186366>
52. Braga M., Lara-Armi F.F., Neves J.S.F., Rocha-Loures M.A., Terron-Monich M.S., Bahls-Pinto L.D., de Lima Neto Q.A., Zacarias J.M.V., Sell A.M., Visentainer J.E.L. Influence of IL10 (rs1800896) Polymorphism and TNF- α , IL-10, IL-17A, and IL-17F Serum Levels in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, article id: 653611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653611>
53. Wang X., Stelzer-Braid S., Scotch M., Rawlinson W.D. Detection of respiratory viruses directly from clinical samples using next-generation sequencing: A literature review of recent advances and potential for routine clinical use. *Reviews in Medical Virology*, 2022, vol. 32, iss. 5, article id: e2375. <https://doi.org/10.1002/rmv.2375>
54. Adli A., Rahimi M., Khodaei R., Hashemzaei N., Hosseini S.M. Role of genetic variants and host polymorphisms on COVID-19: From viral entrance mechanisms to immunological reactions. *Journal of Medical Virology*, 2022, vol. 94, iss. 5, pp. 1846–1865. <https://doi.org/10.1002/jmv.27615>
55. Cappadona C., Rimoldi V., Paraboschi E.M., Asselta R. Genetic susceptibility to severe COVID-19. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 2023, vol. 110, article id: 105426. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105426>
56. Bochkov Y.A., Gern J.E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2016, vol. 16, iss. 4, p. 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
57. Bønnelykke K., Coleman A.T., Evans M.D., Thorsen J., Waage J., Vissing N.H., Carlsson C.J., Stokholm J., Chawes B.L., Jessen L.E., Fischer T.K., Bochkov Y.A., Ober C., Lemanske R.F. Jr., Jackson D.J., Gern J.E., Bisgaard H. Cadherin-related Family Member 3 Genetics and Rhinovirus C Respiratory Illnesses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, vol. 197, iss. 5, pp. 589–594. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-1021OC>
58. McClain M.T., Constantine F.J., Nicholson B.P., Nichols M., Burke T.W., Henao R., Jones D.C., Hudson L.L., Jagers L.B., Veldman T., Mazur A., Park L.P., Suchindran S., Tsalik E.L., Ginsburg G.S., Woods C.W. A blood-based host gene expression assay for early detection of respiratory viral infection: an index-cluster prospective cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 396–404. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30486-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30486-2)
59. Kwok A.J., Mentzer A., Knight J.C. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature Reviews Genetics*, 2021, vol. 22, pp. 137–153. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00297-6>
60. Zhang Y., Makvandi-Nejad S., Qin L., Zhao Y., Zhang T., Wang L., Repapi E., Taylor S., McMichael A., Li N., Dong T., Wu H. Interferon-induced transmembrane protein-3 rs12252-C is associated with rapid progression of acute HIV-1 infection in Chinese MSM cohort. *AIDS*, 2015, vol. 29, iss. 8, pp. 889–894. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000632>
61. Solanich X., Vargas-Parra G., van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., Antolí A., Del Valle J., Rocamora-Blanch G., Setién F., Esteller M., van Reijmersdal S.V., Riera-Mestre A., Sabater-Riera J., Capellá G., van de Veerdonk F.L., van der Hoven B., Corbella X., Hoischen A., Lázaro C. Genetic Screening for TLR7 Variants in Young and Previously Healthy Men with Severe COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, article id: 719115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719115>
62. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 2018, vol. 109, iss. 6, pp. 952–963. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
63. Nag S., Mandal S., Mukherjee O., Mukherjee S., Kundu R. DPP-4 Inhibitors as a savior for COVID-19 patients with diabetes. *Future Virology*, 2022, vol. 18, iss. 5, pp. 321–333. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0112>
64. Hussien B.M., Najmadden Z.B., Abdullah S.R., Rasul M.F., Mustafa S.A., Ghafouri-Fard S., Taheri M. CRISPR/Cas9 gene editing: a novel strategy for fighting drug resistance in respiratory disorders. *Cell Communication and Signaling: CCS*, 2024, vol. 22, iss. 1, p. 329. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01713-8>

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Алексей Д. Мошкин и Олеся В. Охлопкова сформировали концепцию исследования. Алексей Д. Мошкин и Кристина А. Столбунова работали с источниками литературы и написали основной текст рукописи. Олеся В. Охлопкова и Алина Д. Мацвай рецензировали и редактировали рукопись. Все авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey D. Moshkin and Olesia V. Ohlopko developed the concept for this study. Alexey D. Moshkin and Kristina A. Stolbunova conducted a literature review and authored the main text of the manuscript. Olesia V. Ohlopko and Alina D. Matsvay reviewed and edited the manuscript. All authors are equally participated in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Алексей Д. Мошкин / Alexey D. Moshkin <https://orcid.org/0000-0002-1182-8247>
Кристина А. Столбунова / Kristina A. Stolbunova <https://orcid.org/0000-0003-3376-945X>
Алина Д. Мацвай / Alina D. Matsvay <https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>
Олеся В. Охлопкова / Olesia V. Ohlopko <https://orcid.org/0000-0002-8214-7828>