

УДК 578.28:578.23

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72>

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *IFNAR1* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ю. В. Останкова*, В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Целью нашей работы было изучение генотипического и аллельного распределения некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка ассоциации выявленных вариантов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, полученные от ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью применяемой антиретровирусной терапии (n=378) и практически здоровых лиц (n=319). Осуществляли секвенирование всех экзонов гена *IFNAR1* с частичным охватом фланкирующих интронных последовательностей, включая анализ промоторного участка и значительного по протяженности интронного сегмента в области, предшествующей промотору, с последующим анализом полученных нуклеотидных последовательностей.

Результаты и их обсуждение. Показана статистически значимая связь с ВИЧ-инфекцией трех полиморфных вариантов гена *IFNAR1*: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (4 экзон, 18339G>C: Val168Leu), rs2856973 (10 интрон, 28767 A>T). Распределение генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов в анализируемых группах соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs2843710 — $\chi^2=9,624$ при $p=0,0081$, rs2257167 — $\chi^2=8,623$ при $p=0,0134$, rs2856973 — $\chi^2=10,447$ при $p=0,0054$. Показана ассоциация гомозиготного генотипа C/C и минорного аллеля C локуса rs2257167 с предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, в то время как генотипы G/G (rs2843710) и T/T (rs2856973) вместе с соответствующими аллелями G и T проявляют выраженный протективный эффект.

Заключение. Настоящее исследование раскрывает взаимосвязь между полиморфизмом гена *IFNAR1* и предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, демонстрируя его значимую, но не исключительную роль в развитии заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, взаимодействие вирус-хозяин, *IFNAR1*, полиморфизм, прогностические маркеры, лабораторная диагностика

* Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru

ANALYSIS OF SOME *IFNAR1* GENE POLYMORPHISMS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Yu. V. Ostankova*, V. S. Davydenko, A. N. Schemelev, A. A. Totolian

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of this study was to examine the genotypic and allelic distribution of certain polymorphic variants of the *IFNAR1* gene in HIV-positive patients and evaluate their association with HIV infection.

Materials and methods. The study material consisted of whole blood samples obtained from HIV-infected individuals with virological failure of antiretroviral therapy (n=378) and apparently healthy individuals (n=319). We performed sequencing of all exons of the *IFNAR1* gene with partial coverage of flanking intronic sequences, including analysis of the promoter region and a substantial intronic segment in the pre-promoter region, followed by analysis of the obtained nucleotide sequences.

Results and discussion. We demonstrated statistically significant associations with HIV infection for three polymorphic variants of the *IFNAR1* gene: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (exon 4, 18339G>C: Val168Leu), and rs2856973 (intron 10, 28767 A>T). The genotype distribution of all studied polymorphic variants in the analyzed groups conformed to Hardy-Weinberg equilibrium. Significant differences in genotype distribution were shown between HIV-infected individuals and the control group: rs2843710 — $\chi^2=9.624$ at $p=0.0081$; rs2257167 — $\chi^2=8.623$ at $p=0.0134$; rs2856973 — $\chi^2=10.447$ at $p=0.0054$. The homozygous C/C genotype and minor C allele of rs2257167 locus were associated with predisposition to HIV

infection, while the G/G (rs2843710) and T/T (rs2856973) genotypes along with their corresponding G and T alleles demonstrated a pronounced protective effect.

Conclusion. This study reveals an association between *IFNAR1* gene polymorphisms and a predisposition to HIV infection, demonstrating their significant, albeit non-exclusive, role in the disease development.

Keywords: HIV infection, virus-host interaction, *IFNAR1*, polymorphism, prognostic markers, laboratory diagnostics

* Contact: Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru

© Останкова Ю.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотолян А.А. Анализ некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 65–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Schemelev A.N., Totolian A.A. Analysis of some *IFNAR1* gene polymorphisms in HIV-infected patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 65–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться глобальной медико-социальной проблемой, представляя собой одну из наиболее значимых угроз для мирового здравоохранения. Согласно актуальным эпидемиологическим данным, общемировая численность людей, живущих с данной инфекцией, в 2024 г. превышала 40 млн [1]. Патогенетической особенностью ВИЧ-инфекции является ее способность вызывать необратимые нарушения в работе иммунной системы — вирус избирательно поражает CD4⁺-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, что приводит к прогрессирующему угнетению клеточного иммунитета. Этот деструктивный процесс развивается поэтапно: от бессимптомной стадии до терминальной фазы заболевания, известной как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), характеризующейся глубоким подавлением защитных сил организма и развитием оппортунистических инфекций и онкологических процессов. Современные антиретровирусные препараты, хотя и позволяют контролировать репликацию вируса, не способны полностью элиминировать его из организма, что делает проблему ВИЧ-инфекции особенно актуальной для медицинской науки и практики [2].

Прогрессирование ВИЧ-инфекции определяется сложным взаимодействием вирусных факторов и индивидуальных особенностей организма хозяина, среди которых ключевую роль играют генети-

чески обусловленные характеристики иммунного ответа [3]. Современные исследования позволили значительно расширить понимание молекулярных механизмов взаимодействия вируса с различными компонентами иммунной системы, однако задача идентификации клинически значимых полиморфных вариантов и их интеграции в комплексные прогностические модели остается актуальной научной проблемой. Выявление ассоциаций между определенными генетическими вариантами и скоростью прогрессирования заболевания (как ускоряющих, так и замедляющих развитие иммунодефицита) представляет особый интерес, поскольку такие исследования способствуют не только углублению знаний о функциональной роли конкретных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции, но и позволяют разрабатывать более точные модели прогнозирования течения заболевания. Отдельную важную задачу представляет выявление ассоциаций между полиморфными вариантами ряда генов и наличием ВИЧ-инфекции, которые вносят вклад в понимание механизмов предрасположенности к инфекции и позволяют разрабатывать модели развития эпидемии. Полученные данные могут стать основой для создания персонализированных подходов к ведению пациентов, учитывающих их генетические особенности и позволяющих оптимизировать терапевтические стратегии [4].

Феномен длительной персистенции ВИЧ в организме объясняется его уникальной способностью

эффективно избегать распознавания и элиминации иммунной системой хозяина [5, 6]. Этот вирус обладает сложным арсеналом молекулярных механизмов, включая высокую частоту мутаций, изменение антигенных детерминант и модуляцию экспрессии вирусных белков, что позволяет ему успешно противостоять как врожденным, так и адаптивным иммунным ответам [7]. В данном контексте особый научный интерес представляют эндогенные иммунологические факторы защиты организма, в частности система интерферонов, играющая ключевую роль в противовирусной защите. Как показывают исследования [8], при вирусной инвазии различные типы клеток — от профессиональных иммунокомпетентных (макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты) до структурных элементов тканей (фибробласты, эпителиоциты) — начинают активную продукцию интерферонов.

Интерферон- α типа 1 (IFN- α 1) представляет собой первую линию иммунной защиты хозяина, играет значимую роль во врожденном иммунном ответе, индуцируя синтез противовирусных белков и мобилизуя иммунные клетки на борьбу с инфекцией [9]. Однако эффективность указанного механизма напрямую зависит от работы рецептора IFN- α (IFNAR), состоящего из двух субъединиц IFNAR1 и IFNAR2, который служит «входными воротами» для интерферонового сигнала, запускающего каскад защитных реакций по пути JAK/STAT. Белок IFNAR1 протяженностью 557 аминокислот кодирует ген, расположенный на длинном плече 21 хромосомы (21q22.1) совместно с генами, кодирующими компоненты других рецепторов IFN (IFNAR2, IFNGR2 и IL10R) в кластере генов рецепторов цитокинов, что типично для функционально связанных генов. Особую важность изучение гена, кодирующего IFNAR1, приобретает в контексте ВИЧ-инфекции, поскольку вирус противодействует этой защитной системе, целенаправленно атакуя ключевые элементы JAK/STAT-пути, нарушая передачу сигнала от рецептора [10, 11].

Цель работы: изучение генотипического и аллельного распределения некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка ассоциации выявленных вариантов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом исследования служили образцы цельной крови, полученные от 378 ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) и 319 практически здоровых лиц без острых

и хронических инфекционных или соматических патологий на момент обследования. Возраст обследованных в целевой группе варьировал от 18 до 73 лет и составил в среднем 38,3 года; мужчин ($n=240$, 63,49%) в группе было больше, чем женщин ($n=138$, 36,51%). В контрольной группе возраст варьировал от 18 до 60 лет и составил в среднем 38,9 лет, мужчин ($n=166$, 52,04%) было незначительно больше, чем женщин ($n=153$, 47,96%).

Важным аспектом формирования выборки являлся контроль факторов риска заражения ВИЧ. Все участники исследования (как целевой, так и контрольной группы) являются уроженцами и жителями Северо-Западного федерального округа РФ, отрицают причастность к каким-либо группам повышенного риска инфицирования ВИЧ (таким как потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса, МСМ, лица, имеющие половые контакты с представителями ключевых групп риска), а также практику рискованного полового поведения (непостоянное использование барьерной контрацепции, множественные половые связи), что предполагает общность социальной и эпидемиологической среды. Данный подход был направлен на минимизацию потенциальной систематической ошибки, связанной с неравной вероятностью встречи с вирусом в сравниваемых группах, и позволяет с большей уверенностью интерпретировать выявленные ассоциации как связанные именно с генетической предрасположенностью, а не с поведенческими факторами.

Выбор в качестве целевой группы пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ был обусловлен необходимостью гарантированно включить в анализ лиц с установленным и подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключив возможные ошибки или невыявленную серореверсию. Данная когорта пациентов находится под постоянным наблюдением, что обеспечило надежность верификации диагноза и доступность необходимых биологических образцов.

Все участники были ознакомлены с целью и методологией исследования и подписали информированное согласие. На проведение данного исследования было получено положительное решение локального Этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (протокол № 110/а от 27.11.2020 г.).

Экстракцию тотального препарата ДНК/РНК проводили с помощью комплекта реагентов

«РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) с использованием реагента «Гемолитик», согласно инструкции производителя. С применением набора «Реверта-L» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) осуществляли обратную транскрипцию, получая кДНК. Используя матрицу кДНК, проводили амплификацию фрагментов транскрипта гена *IFNAR1*, совместно фланкирующих участок протяженностью 6157 нт., как было показано ранее [12]. Параллельно, используя в качестве матрицы тотальную ДНК, осуществляли секвенирование всех экзонов гена *IFNAR1* с частичным охватом фланкирующих интронных последовательностей, включая анализ промоторного участка и значительного по протяженности интронного сегмента в области, предшествующей промотору, согласно ранее описанной методике [13] с модификацией амплификационной смеси.

Состав амплификационной смеси представлял собой буферный раствор, содержащий трис-HCl pH 8,8 (при 25° С), KCl, 6–7 мМ MgCl₂, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, Taq+Phusion-полимеразы. ПЦР проводили при следующих условиях: после денатурации при 95° С в течение 15 минут устанавливают 45 циклов амплификации в режиме: 95° С — 30 сек, 52–60° С — 30 сек, 72° С — 6 мин 30 сек; после 15-го и 30-го циклов элонгация при 72° С — 8 мин; затем финальная элонгация при 72° С — 10 мин. Качество амплификации определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1хTBE), окрашенном бромистым этидием, с использованием системы геледокументации и последующим анализом на предмет наличия целевых фрагментов и их длины.

Продукты амплификации, как и в дальнейшем продукты секвенирующей реакции, очищали методом спиртового осаждения. Очищенный фрагмент с концентрацией 50–100 нг, в зависимости от нуклеотидного состава анализируемого участка, использовали для постановки секвенирующих реакций с прямыми и обратными амплификационными праймерами. Секвенирующую реакцию осуществляли с использованием набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems, США), согласно инструкции производителя. Секвенировали полученные фрагменты анализируемых образцов при помощи генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензионных программ MS Excel, Prism 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). Осуществляли

проверку соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга. Для оценки статистической значимости различий использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса, расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования были выявлены полиморфные варианты как в интронных (преимущественно), так и в экзонных областях гена, однако только для трех позиций определены достоверные различия между ВИЧ-инфицированными лицами и группой контроля: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (4 экзон, 18339G>C: Val168Leu), rs2856973 (10 интрон, 28767 A>T). Распределение частот генотипов и аллелей указанных полиморфных вариантов представлено в табл. 1.

Для всех указанных полиморфных вариантов проводили оценку соответствия равновесию Харди-Вайнберга (табл. 1), так как выявленные отклонения от равновесия в исследуемой группе пациентов могут свидетельствовать о влиянии изучаемого генетического полиморфизма на ассоциацию с наличием ВИЧ-инфекции, тогда как аналогичные отклонения в контрольной группе, как правило, указывают либо на ошибки генотипирования, либо на наличие скрытой стратификации в исследуемой популяции. Данный анализ является важным этапом генетико-ассоциативных исследований, поскольку позволяет дифференцировать биологически значимые ассоциации от артефактов, связанных с методологическими ограничениями или особенностями структуры популяции [14].

Распределение генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов во всех анализируемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, что подтверждает репрезентативность сформированных выборок (как целевой, так и контрольной групп) и достоверность полученных данных.

Проведен сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых полиморфных вариантов между группами. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs2843710 — $\chi^2=9,624$ при $p=0,0081$, $df=2$, rs2257167 — $\chi^2=8,623$ при $p=0,0134$, $df=2$, rs2856973 — $\chi^2=10,447$ при $p=0,0054$, $df=2$. В связи с вышесказанным оценили ассоциативную

Оценка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга

Таблица 1

Table 1

Hardy–Weinberg equilibrium assessment of genotype distributions

Полиморфизм	Генотипы, аллели	Контрольная группа (n=319)		ВИЧ-инфицированные лица (n=378)	
		Распределение генотипов, n (%), аллелей	pHWE	Распределение генотипов, n (%), аллелей	pHWE
rs2843710 (–654 C/G)	C/C	122 (38,24)	0,35	167 (44,18)	0,18
	C/G	144 (45,14)		177 (46,83)	
	G/G	53 (16,61)		34 (8,99)	
	C	0,61		0,68	
	G	0,39		0,32	
rs2257167 (G/C Val168Leu)	G/G	265 (83,07)	0,15	296 (78,31)	0,08
	G/C	54 (16,93)		73 (19,31)	
	C/C	0		9 (2,38)	
	G	0,92		0,88	
	C	0,08		0,12	
rs2856973 (28767 A>T)	A/A	105 (32,92)	0,17	149 (39,42)	0,58
	A/T	145 (45,45)		181 (47,88)	
	T/T	69 (21,63)		48 (12,7)	
	A	0,56		0,63	
	T	0,44		0,37	

Примечание: pHWE — уровень значимости при равновесии Харди–Вайнберга.

Note: pHWE is the significance level at Hardy–Weinberg equilibrium.

связь всех изучаемых полиморфных вариантов посредством расчета отношений шансов для трех альтернативных моделей наследования — рецессивной, доминантной и аддитивной, что обеспечило всесторонний анализ потенциального влияния генетических вариантов на восприимчивость к ВИЧ-инфекции (табл. 2).

В связи с нулевой частотой генотипа C/C rs2257167 в контрольной группе, что исключило возможность стандартной оценки ассоциации в рамках рецессивной модели наследования, был проведен альтернативный анализ с применением точного теста Фишера. Данный подход выявил статистически значимую ассоциацию изучаемого

Оценка ассоциации полиморфных вариантов с ВИЧ-инфекцией

Таблица 2

Table 2

Association analysis of genetic polymorphisms with HIV infection

Полиморфизм	Модель	Генотипы	OR	95% ДИ	p
rs2843710 (–654 C/G)	Доминантная	C/C	1	0,58–1,06	0,11
		G/C–G/G	0,78		
	Рецессивная	C/C–G/C	1	0,31–0,79	0,0024*
		G/G	0,5		
	Аддитивная		0,74	0,59–0,93	0,0082*
rs2257167 (G/C Val168Leu)	Доминантная	G/G	1	0,93–1,99	0,11
		G/C–C/C	1,36		
	Рецессивная	G/G–G/C	1	0,00–NA	0,0009*
		C/C	NA		
	Аддитивная		1,47	1,03–2,09	0,03*
rs2856973 (28767 A>T)	Доминантная	A/A	1	0,55–1,03	0,075
		T/A–T/T	0,75		
	Рецессивная	A/A–T/A	1	0,35–0,79	0,0017*
		T/T	0,53		
	Аддитивная		0,73	0,59–0,90	0,0038*

Примечание: * достоверная связь, NA (Not Available) — в рецессивной модели из-за нулевого значения рецессивного генотипа в контрольной группе.

Note: * significant association, NA (Not Available) — in the recessive model due to the zero value of the recessive genotype in the control group.

генотипа с ВИЧ-инфекцией ($OR=16,4$; 95% ДИ: 0,95–283,58; $p=0,0047$), что указывает на потенциальную патогенетическую значимость гомозиготного варианта C/C, редко встречающегося в общей популяции. Следует отметить, что малое число образцов, гомозиготных по C/C rs2257167, требует дополнительных исследований на независимой выборке с увеличением ее объема.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует статистически значимую ассоциацию гомозиготного генотипа C/C и минорного аллеля С полиморфного локуса rs2257167 с повышенной предрасположенностью к развитию ВИЧ-инфекции, в то время как гомозиготные генотипы G/G (rs2843710) и T/T (rs2856973) вместе с соответствующими аллелями G и T проявляют выраженный протективный эффект.

Обнаружение ассоциативной связи исследуемых SNP с заболеванием как в рецессивной, так и в аддитивной моделях наследования, свидетельствует о сложном характере влияния данных генетических вариантов на предрасположенность к заболеванию. Выявленные ассоциации в рецессивной модели, предполагающей необходимость гомозиготного состояния минорного аллеля для реализации патологического эффекта, могут отражать такие молекулярные механизмы, как полная потеря функциональной активности кодируемого белка или выраженные конформационные изменения его структуры при гомозиготном генотипе. Параллельно наблюдаемые ассоциации в аддитивной модели, демонстрирующей линейное возрастание риска заболевания с увеличением числа минорных аллелей, характерны для количественных изменений экспрессионного профиля гена и кумулятивного воздействия на соответствующие метаболические пути. Подобное сочетание генетических эффектов указывает на возможность множественных механизмов влияния исследуемых полиморфных вариантов на восприимчивость к ВИЧ-инфекции, а в дальнейшем, возможно, и на ее развитие, включая как регуляторные изменения на уровне транскрипции, так и структурные модификации кодируемого белка, а также предполагает их потенциальное взаимодействие с другими генетическими детерминантами и факторами внешней среды. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают значимую роль полиморфных вариантов гена *IFNAR1* в восприимчивости к ВИЧ-инфекции, а с другой — подчеркивают сложную полигенную природу заболевания, где ни один генетиче-

ский маркер не может рассматриваться как единственный определяющий фактор, что обосновывает необходимость комплексного подхода при изучении молекулярно-генетических основ инфицирования, а также прогрессирования данной патологии.

Хотя полиморфные варианты гена *IFNAR1* были предметом многочисленных исследований, продемонстрировавших их ассоциацию с широким спектром заболеваний, их потенциальная роль в патогенезе ВИЧ-инфекции и генетической предрасположенности к заражению ВИЧ изучена явно недостаточно, что подтверждается дефицитом научных работ по данной тематике. Проведенный анализ охватил хорошо изученные полиморфные варианты, которые широко представлены в популяции и неоднократно исследовались в контексте различных патологических состояний. Выявленная ассоциация полиморфизма rs2257167 с ВИЧ-инфекцией согласуется с данными первоначальных исследований в данной области [13], в которых гомозиготный генотип C/C данного SNP был обнаружен исключительно у пациентов с медленным прогрессированием заболевания, полностью отсутствуя как в группе быстрого прогрессирования, так и в контрольной популяции. Однако полученные результаты противоречат данным более позднего исследования, проведенного на турецкой популяции [15], где статистически значимой связи данного генетического варианта с ВИЧ-инфекцией выявлено не было. Напротив, в случае полиморфизма rs2856973 наблюдаемая в нашем исследовании протективная роль генотипа T/T находит подтверждение в данных турецких исследователей [15], продемонстрировавших его ассоциацию с более высоким уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с носителями генотипа A/A, но противоречит данным первоначального исследования, не обнаружившего значимой связи этого генетического варианта с заболеванием [13]. Подобные расхождения могут быть обусловлены комплексом методологических и популяционных факторов, включая различия в мощности исследований (объем и структура выборок), критериях формирования клинических групп, а также этногенетической специфике изучаемых популяций, что подчеркивает важность учета этих параметров при сравнительном анализе генетических ассоциаций.

Обнаруженная протективная роль генотипа G/G rs2843710, не отмечавшаяся в предыдущих исследованиях, представляет особую ценность для пони-

мания генетических механизмов устойчивости к ВИЧ-инфекции. Примечательно, что согласно имеющимся данным, указанный генотип ассоциирован со снижением транскрипционной активности [16], а также со снижением экспрессии не только гена *IFNAR1*, но и других ключевых компонентов интерфероновой цепи — *OAS1* и *MX1*, по сравнению с альтернативными генотипическими вариантами (C/C и C/G) [17]. Это наблюдение позволяет предположить существование сложного механизма генетической регуляции противовирусной защиты, при котором модуляция экспрессии нескольких генов интерфероновой каскада может в совокупности определять устойчивость к ВИЧ-инфекции.

Экспериментальные данные, полученные на модельных системах *in vivo* с использованием лабораторных мышей, предоставляют дополнительные доказательства в поддержку этого предположения. Исследования на ВИЧ-инфицированных гуманизированных мышинных моделях продемонстрировали, что ингибирование *IFNAR1* приводило к восстановлению общего количества человеческих Т-лимфоцитов, включая ВИЧ-специфические Т-клеточные клоны, несмотря на наблюдаемое усиление вирусной репликации и активацию иммунного ответа [18]. Это согласуется с данными

экспериментов с использованием нокаутированных по *IFNAR1* мышей о том, что генетическое выключение *IFNAR1* обеспечивает частичную защиту от нейропатологии и поведенческих нарушений, индуцированных HIVgp120 [19].

Заключение. Настоящее исследование раскрывает взаимосвязь между полиморфизмом гена *IFNAR1* и предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, демонстрируя его значимую, но не исключительную роль в развитии заболевания. Полученные данные подчеркивают полигенную природу заболевания, где различные полиморфные варианты могут оказывать противоположные эффекты.

Результаты исследования углубляют понимание молекулярных механизмов ВИЧ-инфекции и открывают перспективы для персонализированных подходов к профилактике и лечению. Дальнейшие исследования должны быть направлены на комплексное изучение генетических взаимодействий, нелинейных патогенетических взаимосвязей и индивидуальных особенностей иммунного ответа, что позволит разработать более эффективные стратегии контроля заболевания. Особое внимание следует уделить изучению взаимодействия вирусных белков с элементами иммунной системы, что остается ключевым аспектом в исследовании инфекционной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2024 epidemiological estimates. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (access date: 14.08.2025).
2. McMyn N.F., Varriale J., Fray E.J., Zitzmann C., MacLeod H., Lai J., Singhal A., Moskovljevic M., Garcia M.A., Lopez B.M., Hariharan V., Rhodehouse K., Lynn K., Tebas P., Mounzer K., Montaner L.J., Benko E., Kovacs C., Hoh R., Simonetti F.R., Laird G.M., Deeks S.G., Ribeiro R.M., Perelson A.S., Siliciano R.F., Siliciano J.M. The latent reservoir of inducible, infectious HIV-1 does not decrease despite decades of antiretroviral therapy // *J. Clin. Invest.* 2023. Vol. 133, No. 17. P. e171554. doi: 10.1172/JCI171554.
3. Schemeev A.N., Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Reingardt D.E., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian A.A. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024 // *Viruses*. 2024. Vol. 16. P. 1682. <https://doi.org/10.3390/v16111682>.
4. Ivanov S., Lagunin A., Filimonov D., Tarasova O. Network-based analysis of OMICs data to understand the HIV-host interaction // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 1314. doi: 10.3389/fmicb.2020.01314.
5. Hendricks C.M., Cordeiro T., Gomes A.P., Stevenson M. The Interplay of HIV-1 and Macrophages in Viral Persistence // *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 646447. doi: 10.3389/fmicb.2021.646447.
6. Delannoy A., Poirier M., Bell B. Cat and Mouse: HIV Transcription in Latency, Immune Evasion and Cure/Remission Strategies // *Viruses*. 2019. Vol. 11, No. 3. P. 269. doi: 10.3390/v11030269.
7. Balasubramaniam M., Pandhare J., Dash C. Immune Control of HIV // *J. Life Sci. (Westlake Village)*. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 4–37. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6714987/>
8. Swiecki M., Colonna M. Type I interferons: diversity of sources, production pathways and effects on immune responses // *Curr. Opin Virol.* 2011. Vol. 1, No. 6. P. 463–475. doi: 10.1016/j.coviro.2011.10.026.
9. Ali S., Mann-Nüttel R., Schulze A., Richter L., Alferink J., Scheu S. Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 778. doi: 10.3389/fimmu.2019.00778.

10. Nguyen N.V., Tran J.T., Sanchez D.J. HIV blocks Type I IFN signaling through disruption of STAT1 phosphorylation // *Innate Immun.* 2018. Vol. 24, No. 8. P. 490–500. doi: 10.1177/1753425918803674.
11. Wang Y., Qian G., Zhu L., Zhao Z., Liu Y., Han W., Zhang X., Zhang Y., Xiong T., Zeng H., Yu X., Yu X., Zhang X., Xu J., Zou Q., Yan D. HIV-1 Vif suppresses antiviral immunity by targeting STING // *Cell Mol Immunol.* 2022. Vol. 19, No. 1. P. 108–121. doi: 10.1038/s41423-021-00802-9.
12. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Ануфриева Е.В., Басина В.В., Машков И.А., Шишова Н.Ю., Кусевникая М.Б., Горская О.А., Тотолян А.А. Прогностическая оценка развития гепатоцеллюлярной карциномы на основе определения полиморфизма гена человека IFNAR-1 и/или его экспрессии // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2024. Т. 69, № 7. С. 349–357. [Ostankova Y.V., Serikova E.N., Anufrieva E.V., Basina V.V., Mashkov I.A., Shirshova N.Yu., Kusevitskaya M.B., Gorskaya O.A., Totolian A.A. Prognostic assessment of hepatocellular carcinoma development based on the determination of human IFNAR-1 gene polymorphism and/or its expression. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2024, Vol. 69, No. 7, pp. 349–357 (In Russ.).] doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-7-349-357.
13. Diop G., Hirtzig T., Do H., Coulonges C., Vasilescu A., Labib T., Spadoni J.L., Therwath A., Lathrop M., Matsuda F., Zagury J.F. Exhaustive genotyping of the interferon alpha receptor 1 (IFNAR1) gene and association of an IFNAR1 protein variant with AIDS progression or susceptibility to HIV-1 infection in a French AIDS cohort // *Biomed Pharmacother.* 2006. Vol. 60, No. 9. P. 569–577. doi: 10.1016/j.biopha.2006.08.002.
14. Salanti G., Amountza G., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power // *Eur. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 13, No. 7. P. 840–848. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201410.
15. Pekkoc-Uyanik K.C., Todurga-Seven Z.G., Shahzadi A., Sonmez H., Mercan S., Mete B., Tabak F. Next-generation sequencing of CCR5, CXCR4, and IFNAR1 variants in relation to HIV-1 disease progression and ART response // *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15, No. 1. P. 26511. doi: 10.1038/s41598-025-11843-9.
16. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy // *BMC Med. Genet.* 2020. Vol. 21, No. 1. P. 113. doi: 10.1186/s12881-020-01044-8.
17. Zou R., Zhang G., Li S., Wang W., Yuan J., Li J., Wang Y., Lin Y., Deng Y., Zhou B., Gao G.F., Liu Y. A functional polymorphism in *IFNAR1* gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 18541. doi: 10.1038/srep18541.
18. Cheng L., Yu H., Li G., Li F., Ma J., Li J., Chi L., Zhang L., Su L. Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection // *JCI Insight.* 2017. Vol. 2, No. 12. e94366. doi: 10.1172/jci.insight.94366.
19. Singh H., Ojeda-Juárez D., Maung R., Shah R., Roberts A.J., Kaul M. A pivotal role for Interferon- α receptor-1 in neuronal injury induced by HIV-1 // *J. Neuroinflammation.* 2020. Vol. 17, No. 1. P. 226. doi: 10.1186/s12974-020-01894-2.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 17.08.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. А. Тотолян, Ю. В. Останкова. Вклад в сбор данных — В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, Ю. В. Останкова.

Вклад в анализ данных — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев. Вклад в подготовку рукописи — Ю. В. Останкова, В. С. Давыденко, А. А. Тотолян.

Сведения об авторах:

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2270-8897;

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vladimir_david@mail.ru; ORCID 0000-0003-0078-9681;

Щемелев Александр Николаевич — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com; ORCID 0000-0002-3139-3674;

Тотолян Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; заведующий кафедрой иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0003-4571-8799.