

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs8084 ГЕНА *HLA-DRA* НА РАЗВИТИЕ ВИЧ-1-ИНФЕКЦИИ И ЭКСПРЕССИЮ ИНТЕРФЕРОН-СТИМУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ *MX2*, *IFNM1* И *ADAR1*

Кади́ров Ж.Ф.<sup>1</sup>, Ризаев Ж.А.<sup>1</sup>, Зиядуллаев Ш.Х.<sup>2</sup>, Осланов А.А.<sup>1</sup>,  
Файзуллаева Д.Б.<sup>3</sup>, Камалов З.С.<sup>2</sup>, Душанова Г.А.<sup>1</sup>,  
Жиемуратова Г.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>3</sup> Республиканский центр по борьбе со СПИДом Узбекистана, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Резюме.** У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 на определенные аллели может замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте. Это может указывать на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом. В данном исследовании анализируется распределение больных ВИЧ-1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп, а также изменения уровня CD4% и экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у инфицированных пациентов. Обследовано 143 пациента с диагнозом «ВИЧ-1» в возрасте от 14 до 66 лет. Контрольную группу составили 67 практически здоровых лиц в возрасте от 15 до 57 лет, не связанные родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отягощенности по данному заболеванию. Результаты показывают, что наибольшее количество инфицированных наблюдается на третьей стадии заболевания, симптоматической фазе, среди молодежи 14-35 лет. На более поздних стадиях заболевания уровень CD4% значительно снижается, что свидетельствует о прогрессировании иммунного дефицита. Также выявлена связь между генотипом *HLA-DRA* и уровнем CD4%, что открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению ВИЧ. Дополнительное исследование показало значительное повышение экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у больных ВИЧ, что подтверждает активацию антивирусных механизмов в ответ на инфекцию. Исследование показало, что ВИЧ-1-инфекция сопровождается значительными измене-

## Адрес для переписки:

Жиемуратова Гулпаршын Кошкинбаевна  
Институт иммунологии и геномики человека  
Академии наук Республики Узбекистан  
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,  
ул. Яхёё Гулямова, 74.  
Тел.: +998913017244.  
E-mail: gulparshin\_76@mail.ru

## Address for correspondence:

Gulparshin K. Jiemuratova  
Institute of Immunology and Human Genomics,  
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan  
74 Yahyo Gulyamov St  
Tashkent  
100060 Republic of Uzbekistan  
Phone: +998913017244.  
E-mail: gulparshin\_76@mail.ru

## Образец цитирования:

Ж.Ф. Кади́ров, Ж.А. Ризаев, Ш.Х. Зиядуллаев, А.А. Осланов, Д.Б. Файзуллаева, З.С. Камалов, Г.А. Душанова, Г.К. Жиемуратова «Влияние полиморфизма rs8084 гена *HLA-DRA* на развитие ВИЧ-1-инфекции и экспрессию интерферон-стимулирующих генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1*» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 2. С. 331-342. doi: 10.46235/1028-7221-17095-EOH

© Кади́ров Ж.Ф. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

Zh.F. Kadirov, J.A. Rizaev, Sh.Kh. Ziyadullaev, A.A. Oslanov, D.B. Fayzullaeva, Z.S. Kamalov, G.A. Dushanova, G.K. Jiemuratova "Effect of *HLA-DRA* gene rs8084 variant on development of HIV-1 infection and on expression of interferon-stimulating *MX2*, *IFNM1*, *ADAR1* genes", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 2, pp. 331-342. doi: 10.46235/1028-7221-17095-EOH

© Kadirov Zh.F. et al., 2026

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17095-EOH

ниями в иммунной системе, что подтверждается снижением уровня CD4% и повышением экспрессии ключевых антивирусных генов, таких как *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1*. Учитывая роль генетических факторов, таких как полиморфизм *HLA-DRA*, в прогрессировании заболевания, можно выделить важность персонализированного подхода к лечению.

*Ключевые слова:* полиморфизм rs8084, *HLA-DRA*, ВИЧ-1, CD4, стадии ВИЧ, иммунный ответ

## EFFECT OF *HLA-DRA* GENE rs8084 VARIANT ON DEVELOPMENT OF HIV-1 INFECTION AND ON EXPRESSION OF INTERFERON-STIMULATING *MX2*, *IFNM1*, *ADAR1* GENES

Kadirov Zh.F.<sup>a</sup>, Rizaev J.A.<sup>a</sup>, Ziyadullaev Sh.Kh.<sup>b</sup>, Oslanov A.A.<sup>a</sup>, Fayzullaeva D.B.<sup>c</sup>, Kamalov Z.S.<sup>b</sup>, Dushanova G.A.<sup>a</sup>, Jiemuratova G.K.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

<sup>b</sup> Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>c</sup> Republican Center for AIDS Control of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** In the subjects infected with HIV, the influence of rs8084 polymorphism suggests that certain alleles may prolong the disease progression at an older age, thus allowing people with specific genotypes to maintain higher CD4 levels even if they are infected later in life. This may indicate a more effective activation of the immune response with age. The present study analyzed the distribution of HIV-1 patients by disease stages depending on age groups, as well as changes in CD4<sup>+</sup> per cent levels, and the expression of the *MX2*, *IFNM1*, and *ADAR1* genes in infected patients. A total of 143 patients diagnosed with HIV-1, aged 14 to 66 years, have been examined. The control group consisted of 67 practically healthy individuals aged 15 to 57 years, who were unrelated, had no clinical signs of HIV infection, and had no hereditary predisposition to the disease. The highest number of infections occurs at the third stage of the disease (symptomatic phase) among young individuals aged 14-35 years. At later stages of the disease, CD4% levels are significantly decreased, indicating the progression of immune deficiency. A correlation was also revealed between the *HLA-DRA* genotype and CD4% levels, highlighting the potential for a personalized approach to HIV treatment. Moreover, the study revealed a significantly increased expression of the *MX2*, *IFNM1*, and *ADAR1* genes in HIV-infected patients, thus confirming activation of antiviral mechanisms in response to infection. The study demonstrated that HIV-1 infection is associated with significant changes in the immune system, as evidenced by a decrease in CD4% levels and an increase in the expression of key antiviral genes such as *MX2*, *IFNM1*, and *ADAR1*. Given the role of genetic factors, such as *HLA-DRA* polymorphism, in disease progression, the importance of a personalized treatment approach is emphasized.

*Keywords:* gene polymorphism rs8084, *HLA-DRA*, HIV-1, CD4, HIV stages, immune response

### Введение

Полиморфизм rs8084 гена *HLA-DRA* может оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции, возрастные особенности и уровни CD4 в крови у инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Исследования, связанные с *HLA*-генами, показывают, что они играют ключевую роль в иммунном ответе на ВИЧ. Ген *HLA-DRA* кодирует часть молекулы антиген-презентирующего комплекса МНС II, которая участвует в презентации антиге-

нов Т-лимфоцитам, что критично для иммунного ответа на инфекции, включая ВИЧ [4]. Разные аллели гена могут влиять на эффективность распознавания вирусных антигенов и, соответственно, на прогрессию заболевания. Уровень CD4<sup>+</sup>Т-клеток является важным маркером иммунной функции у ВИЧ-инфицированных. У людей с определенными аллелями *HLA-DRA* может наблюдаться лучший иммунный контроль ВИЧ, что позволяет сохранять более высокие уровни

CD4<sup>+</sup> клеток в крови на протяжении длительного времени [3].

У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 на определенные аллели может замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте [3, 6]. Это может указывать на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом. ВИЧ-2 обычно протекает более медленно, чем ВИЧ-1, и в некоторых случаях носители ВИЧ-2 могут сохранять нормальные уровни CD4 на протяжении более длительного времени. Это может частично объясняться различиями в полиморфизмах генов HLA, включая rs8084, которые могут способствовать иммунной системе эффективно контролировать вирус [2, 7].

Для более точного понимания, как именно полиморфизм rs8084 *HLA-DRA* влияет на ВИЧ-1-инфицированных, необходимо провести исследования, чтобы установить, как различные аллели гена *HLA-DRA* rs8084 коррелируют с клиническими исходами, такими как прогрессия заболевания, уровни CD4 и возрастные характеристики [4, 8].

Течение ВИЧ-инфекции делится на несколько фаз, которые характеризуются различными клиническими признаками и уровнями вирусной нагрузки. Эти фазы могут различаться по продолжительности и интенсивности проявлений у разных людей [5, 9].

## Материалы и методы

Обследовано 143 пациента с диагнозом «ВИЧ-1» в возрасте от 14 до 66 лет. Контрольную группу составили 67 практически здоровых лиц в возрасте от 15 до 57 лет, не связанных родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отягощенности по данному заболеванию. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз, в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий. Уровень экспрессии генов *ADAR1*, *MX2* и *IFITM1* исследовали методом количественной ПЦР с использованием «Наборов для оценки экспрессии генов *ADAR1*, *MX2*, и *IFITM1*» (Inogene, Россия).

Генотипирование полиморфных локусов состояло из нескольких этапов:

- 1) забор периферической крови;
- 2) выделение мРНК из лимфоцитов;
- 3) синтез кДНК из мРНК;
- 4) детекция полиморфизмов путем проведения количественного ПЦР.

Сравнительный анализ генов *ADAR1*, *MX2*, *IFITM1* был проведен с использованием модели

по типу case-control сравнения двух сравнительных групп или подгрупп. Выборка case состояла из 63 пациентов с ВИЧ-1-инфекцией. Средний возраст этих больных составил (32±7,8). Контрольная выборка состояла из 83 условно здоровых доноров узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов ( $p > 0,05$ ), без каких-либо сопутствующих патологий.

Поиск последовательностей генов *ADAR1*, *MX2*, *IFITM1* для подбора олигопраймеров производился в базе данных NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank>). Последовательности использованных праймеров представлены в таблице 1. Нуклеотидные последовательности и оценки характеристик олигопраймеров этих генов проводили с использованием пакета программы Oligo v. 6.31 (Molecular Biology Insights Inc., США).

Каждая реакционная смесь объемом 25 мкл при постановке ПЦР включала смесь дезокси-нуклеотидтрифосфатов 10 М 0,5 мкл, 1 е. а. Taq-ДНК-полимеразы, 10 × буфер Gold Star 0,5 мкл, MgCl<sub>2</sub> 10мМ 1,5 мкл, 0,1 мкМ каждого праймера и 1 мкл геномной ДНК в концентрации 0,1 мкг/мл.

Забор биоматериала осуществляли с использованием стандартных вакуумных пробирок, содержащих антикоагулянта ЭДТА-К3 (Vacutainer Becton Dickinson International, США). мРНК для ПЦР исследований выделялась из 100 мкл венозной крови с применением комплекта реагентов TriZ reagent (Inogene, Россия). Концентрации мРНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны A260/280 нм. Чистота всех образцов мРНК составила 1.7/1.8. Детекции продуктов накопления генов *ADAR1*, *MX2*, *IFITM1* осуществляли методом количественного ПЦР в режиме реального времени.

Синтез кДНК проводили с использованием коммерческого набора Rever Zyme (Inogen, Россия), с использованием термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США) в соответствии со следующими программами амплификации:

Инкубация – 65 °С (5 мин), 37 °С (37 мин), ∞ хранение.

Анализ ПЦР проводили в режиме реального времени с флуоресцентной детекцией накопления продуктов амплификации ДНК с использованием термоциклеров Rotor Gene Q (Corbett Research, QIAGEN, Германия) и CFX96 (Bio-Rad, США) и в соответствии со следующими программой амплификации:

Предварительная денатурация – 95 °С (10 мин), 1 цикл амплификации, 95 °С (10 сек) – денатурация, 60 °С (50 сек) – отжиг праймеров и заключительный синтез. 47-й цикл амплификации, 10-мин хранение при 4 °С.

В соответствии с инструкцией производителя для каждого гена были определены на основании интенсивности и сочетания полос амплифицированные фрагменты в «целевом гене» и «гене-нормализаторе».

Результаты тестирования и детекции полиморфизмов генов *ADAR1*, *MX2*, *IFTM1* в группе больных ( $n = 83$ ) и в контрольной группе ( $n = 63$ ) представлены на рисунках 1 и 2.

Относительное содержание иммунорегуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклонального антитела CD4 производства Института иммунологии МЗ РФ (Москва), методом розеткообразования с эритроцитами человека 0-й (1-й) группы крови, сенситивизированными *in vitro* соответствующими моноклональными антителами.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica for Windows v. 6.0, MS Excel 98 (Microsoft, США). Рассчитывались средние значения, стандартные отклонения, стандартные ошибки среднего и 95%-ные доверительные интервалы. Частоты генотипов и аллелей сравнивались с помощью точного двустороннего критерия Фишера ( $p$ ). Для коррекции на множественность сравнений использовалась поправка Бонферрони ( $p'$ ). Относительный риск заболевания (OR) рассчитывался по формуле J.M. Bland [1].

## Результаты

Результаты исследований по распределению больных ВИЧ-1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп приведены в таблице 2.

Стадия I (острая фаза первоначальная или остроинфекционная фаза) характеризуется высокой вирусной нагрузкой, у большинства людей

наблюдается синдром острых ретровирусных инфекций, схожий с симптомами гриппа или простуды: лихорадка, усталость, увеличение лимфоузлов, боль в горле, кожные высыпания, головная боль. Иммунная система еще не разработала полноценный ответ на вирус, но начинают вырабатываться антитела. Период длительности составляет 2-4 недели после заражения. Как видно из таблицы 2, в исследованной группе с начальной стадией заболевания возраст инфицированных лиц составил 18-61 год. Среди них: 2 пациента с ВИЧ-1 были в возрасте 18-25 лет, 7 – в возрасте 25–50 лет и 3 пациента – 50 лет и старше; все они находились на стадии I заболевания (рис. 1).

II стадия (латентная фаза) характеризуется клиническим латентным состоянием. Длительность периода составляет от 2 до 15 лет, в среднем 8-10 лет. Симптомы могут отсутствовать или быть минимальными, но вирус продолжает активно размножаться в организме. Иммунная система функционирует относительно нормально, количество CD4-клеток постепенно уменьшается. Вирусная нагрузка остается на низком уровне. Если не проводится антиретровирусная терапия, иммунный ответ продолжает ослабевать и человек может стать уязвимым для других инфекций. В исследованной группе (табл. 2) находились лица, инфицированные ВИЧ-1 в промежуточной стадии заболевания, от 18-65 лет, из них в группе от 18-25 лет 2 больных, от 25-30 лет – 3 ВИЧ-1-инфицированных, от 30-40 лет 8 больных и 40 лет и старше 15 больных находились на стадии II.

Стадия III (симптоматическая ВИЧ-инфекция) может развиваться через несколько лет при отсутствии лечения. На этой стадии уровень CD4-клеток значительно снижается, и иммунная система становится ослабленной. Появляются симптомы, такие как хроническая усталость, потеря веса, диарея, ночные поты, увеличение

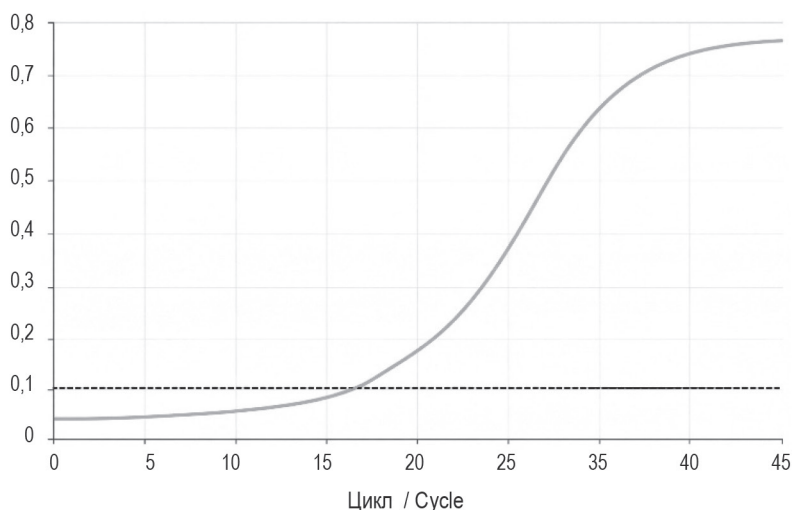


Рисунок 1. Результат проведения ПЦР в режиме реального времени (выявление целевого гена)

Figure 1. Real-time PCR results (target gene detection)

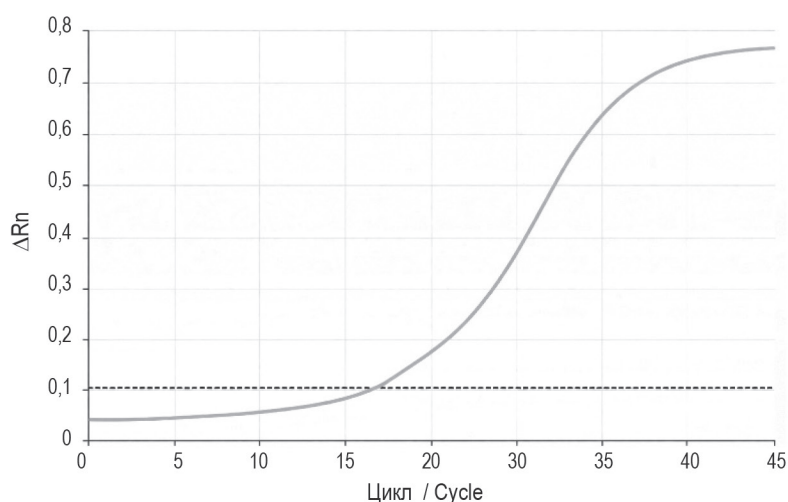


Рисунок 2. Результат проведения ПЦР в режиме реального времени (выявление гена-нормализатора GUSB)

Figure 2. Real-time PCR results (detection of the reference gene GUSB)

ТАБЛИЦА 1. ПРАЙМЕРЫ ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ

TABLE 1. PRIMERS FOR THE STUDIED GENES

Гены Genes	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer
<i>MX2</i>	GGAGGGAGGGACCACTACAA	AATGGGATCTGGTTGGCGAG
<i>IFTM1</i>	GGGACTTGTGTGTCCCTGT	TGTATCTAGGGGCAGGACCA
<i>ADAR1</i>	TTTTCCCCAAGCCCTCTTC	GCAAGATTTGCTCAAGCCCC
<i>GUSB</i>	GCAGACACAGGAGATACGGG	TCCTTTCTGCCAAGAATCCCC
<i>rs8084</i>	TTGCAGGAGTAGACAAAGTA	CTGTTCAAGTGGGGTGGTCA

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВИЧ ПО СТАДИЯМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF HIV PATIENTS BY DISEASE STAGE AND AGE GROUP

Стадия ВИЧ-1 HIV-1 stage	Возрастные группы Age groups (n = 143)				
	18-25 (n = 2)	25-50 (n = 7)	≤ 50 (n = 3)	–	–
<b>I</b> 18-61	18-25 (n = 2)	25-50 (n = 7)	≤ 50 (n = 3)	–	–
<b>II</b> 18-65	18-25 (n = 2)	25-30 (n = 3)	30-40 (n = 8)	≤ 40 (n = 15)	–
<b>III</b> 14-59	14-20 (n = 43)	21-25 (n = 9)	25-30 (n = 6)	31-35 (n = 4)	≤ 35 (n = 24)
<b>IV</b> 19-35	19-35 (n = 6)	≤ 35 (n = 5)	–	–	–
<b>V</b> 21-39	21-39 (n = 2)	–	–	–	–
<b>VI</b> 14-19	14-19 (n = 4)	–	–	–	–

лимфатических узлов. Больные ВИЧ-1 становятся уязвимыми к различным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, а также к оппортунистическим заболеваниям. В исследованной группе выявлено 88 больных ВИЧ-1 с тяжелой стадией заболевания, возраст больных составил от 14-59 лет. Исследования по группам показывают, что в группе от 14-20 лет – самая большая численность инфицированных – 43 человека, в группе от 21-25 лет – 9 больных, от 25-30 лет – 6 больных и от 31-35 лет – 4 ВИЧ-1-инфицированных, 35 лет и старше – 24 ВИЧ-1-инфицированных больных. Таким образом, в исследованной группе самая большая численность заболевших находилась на стадии III в группе от 14 до 20 лет у молодых возрастных лиц.

На стадии IV СПИДа (синдром приобретенного иммунного дефицита), период развития которой составляет 10-15 лет после заражения, в исследованной группе ВИЧ-1-инфицированных лиц находилось всего 11 пациентов 19-35 лет. Из них 6 больных составляли возрастную группу от 19-35 лет, 5 больных – от 35 лет и старшую возрастную группу. Стадия IV характеризуется снижением уровня CD4-клеток до критического уровня менее 200 клеток/мм<sup>3</sup>, наличием оппортунистических инфекций или редких видов рака, таких как пневмоцистная пневмония, туберкулез, криптококковый менингит, саркома Капоши и других заболеваний.

У больных с СПИДом наблюдаются тяжелые осложнения, такие как нарушение работы многих органов и систем.

На стадии V заболевания (реактивация инфекции – рецидив) в исследованной группе находилось всего 2 пациента. Возраст пациентов с терминальной стадией заболевания составлял 21-39 лет. Продолжительность этой стадии наступает при прекращении или неэффективности антиретровирусной терапии. Вирус может снова активироваться, особенно если пациент прекращает лечение или лечение не соответствует требованиям. Это может привести к быстрому ухудшению состояния и развитию тяжелых оппортунистических инфекций.

Фаза компенсации (контролируемая инфекция) или стадия VI возможны при эффективной антиретровирусной терапии. Вирусная нагрузка снижается до неопределяемого уровня, что позволяет иммунной системе работать более эффективно. Количество CD4-клеток стабилизируется или восстанавливается, что предотвращает развитие СПИДа. Снижается вероятность передачи вируса, и люди с контролируемой инфекцией могут жить практически нормальной жизнью при условии соблюдения лечения. В исследованной выборке 4 человека находились на последней стадии заболевания.

Таким образом, данные, приведенные в таблице 2, показывают количество пациентов на раз-

ных стадиях ВИЧ в зависимости от возрастных групп. Большое количество ВИЧ-1 приходится на стадию III в возрасте 14-35 лет.

Данные исследования ВИЧ-1-инфицированных лиц по стадиям заболевания, в зависимости от уровня CD4% в сравнении с контрольной группой, приведены в таблице 3.

По данным таблицы 3 видно, что у ВИЧ-1-инфицированных лиц на стадии I (n = 12) средний уровень CD4% составляет 15,4±2,4, в то время как в контрольной группе показатель CD4% составил 33,7±0,2, у лиц ВИЧ-1-инфицированных на стадиях II (n = 25) и III (n = 88) уровень CD4% оставался низким: 18,7±4,7 и 18,8±5,1 по сравнению с контрольной группой. Лица, находившиеся на стадии IV, имели низкие показатели CD4% у больных ВИЧ 15,23±2,1 по сравнению с контрольной группой. Данные больных пятой и шестой группы не дали точных данных из-за малой выборки.

Исследованная группа показывает снижение уровня CD4% на всех стадиях ВИЧ-1-инфицированных лиц по сравнению с контрольной группой 33,7±0,2. На более ранних стадиях заболевания (I и II) уровень CD4% относительно выше, чем на поздних стадиях (III и IV).

В таблице 3 видно, что по мере прогрессирования заболевания уровень CD4% у больных ВИЧ снижается, что является характерным признаком ослабления иммунной системы.

В таблице 4 приведены значения уровня CD4% для различных генотипов на разных стадиях ВИЧ-1. Из представленных данных видно, что лица, имеющие генотип C/C, находившиеся на стадиях I-VI в возрастной группе от 18-65 лет, имели уровень CD4% 17,4±2,4 по сравнению с здоровыми лицами с генотипом C/C.

Анализ показателя CD4% у лиц с гетерозиготным генотипом C/T *HLA-DRA* rs 8084 в возрасте от 14-65 лет на стадиях II, III, IV, показал низкий уровень 16,5±3,2 по сравнению с другими группами, разница показателей имела достоверную значимость (p ≤ 0,05).

Лица, имеющие гомозиготный генотип T/T *HLA-DRA* rs8084, обнаружены только среди ВИЧ-1-инфицированных лиц. У лиц на стадиях II и III в возрасте от 18-59 лет уровень CD4% равнялся 14,8±3,1, разница показателей имела достоверную разницу (p ≤ 0,01).

Уровень экспрессии по отношению к GUSB в контрольной группе равен 0,36, а у больных ВИЧ-1-инфекцией 0,68 (табл. 5). Это показывает, что экспрессия гена *MX2* у больных ВИЧ-1-инфекцией почти в два раза выше, чем в контрольной группе, что указывает на усиление активности этого гена в ответ на вирусную нагрузку. В целом увеличение экспрессии *MX2* может свидетельствовать о его важной роли в анти-вирусном иммунном ответе, направленном на ограничение репликации ВИЧ-1.

В контрольной группе количество копий гена *IFNM1* составило  $489 \pm 11,5$ , а в группе больных ВИЧ-1-инфекцией –  $1391 \pm 18,2$  ( $p \leq 0,001$ ).

Таким образом, у больных ВИЧ-1-инфицированных экспрессия гена *IFNM1* значительно увеличена, что подтверждается почти в 3 раза большим количеством копий гена. Уровень экспрессии по отношению к *GUSB* в контрольной группе равен 0,3, а у больных ВИЧ-1-инфекцией – 0,73. Увеличение экспрессии *IFNM1* у больных ВИЧ-1 подтверждает усиленную активацию интерферонов типа I, таких как  $IFN\alpha$ , что способствует активации других интерферон-стимулируемых генов и противовирусной активности клеток, направленной на ограничение репликации вируса.

В контрольной группе количество копий гена *ADAR1* составило  $28861 \pm 15,7$ , а в группе больных ВИЧ-1-инфекцией  $45770,78 \pm 17,8$  ( $p \leq 0,001$ ), что также указывает на значительное повышение экспрессии этого гена у больных ВИЧ-1-инфекцией. Уровень экспрессии по отношению к *GUSB* в контрольной группе равен 0,618, а у больных ВИЧ-1-инфекцией – 0,98. Увеличение экспрессии гена *ADAR1* у больных ВИЧ-1-инфицированных пациентов свидетельствует о его вовлеченности в процессе редактирования РНК и стабилизации вирусной РНК, что может помочь в ограничении репликации ВИЧ-1.

Все три исследуемых гена *MX2*, *IFNM1*, *ADAR1* показывают значительно более высокую экспрессию у больных ВИЧ-1-инфекцией по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию интерферон-опосредованных путей в ответ на вирусную инфекцию. Наибольшее

увеличение экспрессии наблюдается для генов *IFNM1* и *MX2*, что свидетельствует о важности этих генов для противовирусного иммунного ответа на ВИЧ-1. Повышенная экспрессия этих генов у больных ВИЧ-1-инфицированных пациентов подтверждает их участие в регуляции противовирусного ответа, и их роль в ограничении репликации вируса, что открывает перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на активизацию интерфероновых путей для улучшения контроля над инфекцией [11].

Данные, полученные в ходе исследования экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, дают ценную информацию о механизмах иммунного ответа на вирус и его регулирование. Динамика экспрессии исследуемых генов на разных стадиях заболевания представлена на рисунке 3. Несмотря на достижения в области антиретровирусной терапии, ВИЧ-1 продолжает представлять собой серьезную угрозу для здоровья, вызывая хронический иммунодефицит и повышенную восприимчивость к инфекциям. Исследование роли интерферон-опосредованных путей, включающих активацию специфических генов, таких как *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1*, приобретает особую значимость для более глубокого понимания процессов защиты организма от ВИЧ и разработки новых терапевтических стратегий.

Результаты исследования показывают, что экспрессия генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у ВИЧ-1-инфицированных пациентов значительно повышена по сравнению с контрольной группой. Этот результат свидетельствует о том, что активация интерфероновых путей является важной частью

**ТАБЛИЦА 3. СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ CD4% У БОЛЬНЫХ ВИЧ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 3. COMPARISON OF CD4% LEVELS IN HIV PATIENTS AND THE CONTROL GROUP DEPENDING ON DISEASE STAGE

Стадия ВИЧ-1 HIV-1 stage	Количество больных Number of patients (n = 143)	Больные ВИЧ-1 CD4% HIV-1 patients CD4% (n = 143)	Контрольная группа CD4% Control group CD4% (n = 63)
I	n = 12	15,4±2,4*	33,70±0,20
II	n = 28	18,7±4,7*	
III	n = 86	18,8±5,1*	
IV	n = 11	15,23±2,10*	
V	n = 2	малая выборка small sample	
VI	n = 4	малая выборка small sample	

Примечание. \* –  $p \leq 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

Note. \*,  $p \leq 0.01$  compared to the control group.

**ТАБЛИЦА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА HLA-DRA С УРОВНЕМ CD4% В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

TABLE 4. ASSOCIATION OF HLA-DRA POLYMORPHISM WITH CD4% LEVELS DEPENDING ON THE STAGE OF HIV INFECTION

HLA-DRA генотип HLA-DRA genotype (n = 143)	Возраст Age	Стадия ВИЧ-1 HIV-1 stage	CD4% ВИЧ-1-инф. CD4% HIV-1 infection (n = 143)	CD4% контрольная группа CD4% in the control group (n = 63)	P
C/C (n = 125)	18-65	I-VI	17,4±2,4*	34,80±0,21	≤ 0,01
C/T (n = 11)	14-65	II, III, IV	16,5±3,2*	31,70±0,18	≤ 0,01
T/T (n = 7)	18-59	II, III	14,8±2,1*	–	≤ 0,01

Примечание. \* – p ≤ 0,01 по сравнению с контрольной группой и исследуемыми группами.

Note. \*, p ≤ 0.01 compared to the control group and the study groups.

**ТАБЛИЦА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ MX2, IFNM1, ADAR1 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-1-ИНФЕКЦИЕЙ**

TABLE 5. GENE EXPRESSION RESULTS OF MX2, IFNM1, AND ADAR1 IN HIV-1-INFECTED PATIENTS

Гены Genes	Количество копий генов Gene copy number	Количество копий генов GUSB GUSB gene copy numbers	Показатели экспрессии гена Gene expression levels	Уровень экспрессии по отношению к GUSB Expression level relative to GUSB
<b>MX2</b>				
Контрольная группа Control group (n = 87)	60,1±12,3	165,8±7,4*	0,36	1,9
Больные ВИЧ-1 HIV-1 patients (n = 157)	113,8±8,6	165,8±7,4	0,68	
<b>IFNM1</b>				
Контрольная группа Control group (n = 87)	489,0±11,5	1841,3±8,7*	0,3	2,5
Больные ВИЧ-1 HIV-1 patients (n = 157)	1391,0±18,2	1841,3±8,7	0,73	
<b>ADAR1</b>				
Контрольная группа Control group (n = 87)	28861,0±15,7	46657,0±11,3*	0,618	1,59
Больные ВИЧ-1 HIV-1 patients (n = 157)	45770,78±17,80	46657,0±11,3	0,98	

Примечание. \* – p ≤ 0,001 по сравнению со сравниваемой группой.

Note. \*, p ≤ 0.001 compared to the comparison group.

клеточного ответа на вирус и играет роль в ограничении его репликации. Повышенная экспрессия *MX2* и *IFNM1* подтверждает их ключевую роль в защите от ВИЧ-1, так как эти гены являются важными маркерами интерферон-опосредованной активности и ограничивают репликацию вируса. Ген *ADAR1* также проявляет свою активность, что указывает на его участие в стабилизации клеточного ответа на вирусную нагрузку [7, 10].

Особенно важным является то, что наибольшая активность была обнаружена для генов *MX2* и *IFNM1*, что подтверждает их важность в первичном противовирусном ответе. Ген *MX2*, кодирующий белок с противовирусной активностью, ограничивает репликацию ВИЧ-1, а также других вирусов, таких как вирусы гриппа, через взаимодействие с нуклеокапсидом вируса и блокировку его проникновения в ядро клетки. Ген *IFNM1*, который кодирует интерферон- $\alpha$ , является ключевым компонентом иммунного ответа, активируя противовирусные механизмы в клетках. Увеличенная экспрессия этих генов у ВИЧ-1-инфицированных пациентов может быть связана с усиленной активностью противовирусного иммунного ответа, направленного на сдерживание репликации вируса.

Также стоит отметить, что повышенная экспрессия *ADAR1* может играть роль в регуляции вирусной РНК, оказывая влияние на ее стабильность и способствуя снижению репликации вируса. Это подтверждает его важность в контексте борьбы организма с ВИЧ-1. Несмотря на это, его активность по сравнению с *MX2* и *IFNM1* в данном исследовании была несколько ниже, что может свидетельствовать о различных путях активации этих генов в ответ на вирусную нагрузку.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают значимость интерферон-опосредованных механизмов в защите организма от ВИЧ-1, а также их потенциал в качестве терапевтической цели. Усиление активности этих генов может стать основой для новых стратегий терапии, направленных на активизацию эндогенных механизмов защиты организма. Это может улучшить эффективность антиретровирусной терапии и помочь в разработке методов, способствующих снижению вирусной нагрузки и улучшению качества жизни пациентов с ВИЧ-1.

Понимание роли генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* в контексте ВИЧ-1-инфекции открывает новые перспективы для исследований, направленных на оптимизацию лечения и разработку инновационных методов воздействия на вирусную инфекцию.

На рисунке 4 представлены результаты экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у больных ВИЧ-1-инфекцией на различных стадиях заболевания, которая демонстрирует динамику изменений экспрессии генов в зависимости от стадии заболевания ВИЧ. На более поздних стадиях

(III и IV) наблюдается значительное снижение уровней экспрессии по сравнению с ранними стадиями (I и II), что может свидетельствовать о влиянии прогрессирования инфекции на генетическую активность клеток.

Анализ данных показывают значительное влияние генотипа *HLA-DRA* на уровень CD4% у пациентов с ВИЧ-1. В частности, лица с генотипом гомозиготным С/С демонстрируют более высокий уровень CD4%  $17,4 \pm 2,4$  по сравнению с лицами имеющими генотипы С/Т и Т/Т, что особенно выражено на более поздних стадиях заболевания (рис. 5). У лиц с гетерозиготным генотипом С/Т уровень CD4% составил  $16,5 \pm 3,2$ , а у лиц с генотипом Т/Т –  $14,8 \pm 2,1$ . Все эти различия статистически значимы ( $p \leq 0,01$ ), что подтверждает наличие взаимосвязи между генотипом *HLA-DRA* и уровнем CD4% в зависимости от стадии заболевания (рис. 2). Эти результаты подчеркивают важность учета генетических факторов при оценке иммунного статуса пациентов с ВИЧ-1, что может способствовать улучшению методов диагностики и персонализированного подхода к лечению.

Результат, представленный в данном исследовании, позволяет сделать важные выводы о взаимосвязи различных генетических маркеров, стадий заболевания и уровня иммунного ответа у больных ВИЧ-1-инфекцией. Один из ключевых аспектов исследования – анализ экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1*, а также их связь с уровнем CD4%, что дает представление о механизмах иммунного ответа на ВИЧ и его прогрессировании.

Из анализа распределения больных ВИЧ по стадиям заболевания (табл. 2) видно, что наибольшее количество инфицированных находится на стадии III, то есть в фазе симптоматической ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о высоком уровне распространенности заболевания среди молодежи 14-35 лет. Это может указывать на необходимость усиленной профилактической работы среди молодых людей, а также на важность своевременной диагностики, чтобы предотвратить переход в более тяжелые стадии заболевания.

В таблице 3 представлена динамика изменений уровня CD4% в зависимости от стадии заболевания. Показатели CD4% у больных ВИЧ-1 на всех стадиях заболевания значительно ниже, чем в контрольной группе, что подтверждает ослабление иммунной системы с прогрессированием инфекции. На ранних стадиях заболевания (I и II) уровень CD4% еще относительно высок, что указывает на возможность контроля заболевания на этих этапах, однако на более поздних стадиях уровень CD4% стремительно снижается. Эти данные подтверждают важность ранней диагностики и начала антиретровирусной терапии, чтобы избежать прогрессирования заболевания.

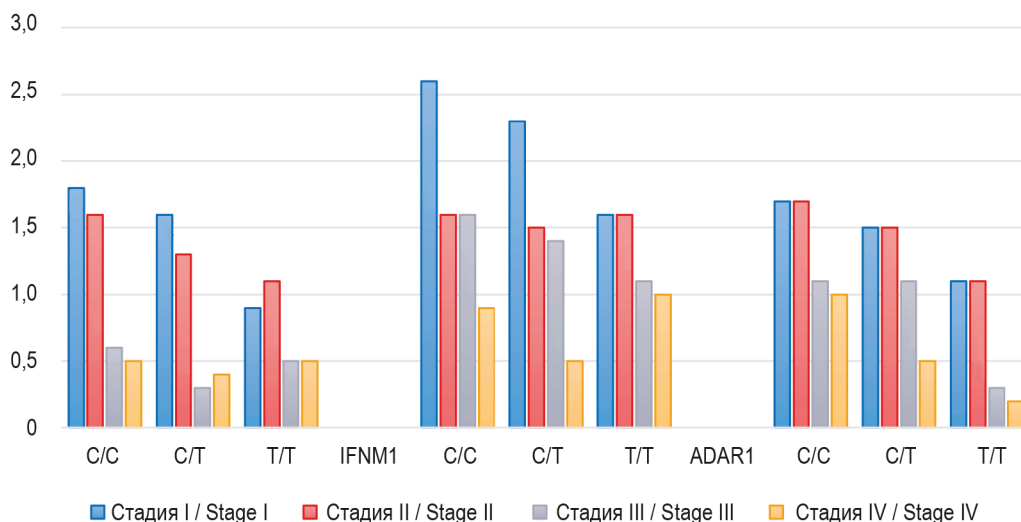


Рисунок 3. Уровень экспрессии *MX1*, *IFNM1*, *ADAR1* в зависимости от полиморфизма rs8084 *HLA-DRA* по стадиям развития ВИЧ-1

Figure 5. The expression level of *MX1*, *IFNM1*, *ADAR1* depending on the rs8084 *HLA-DRA* polymorphism by the stages of HIV-1 development

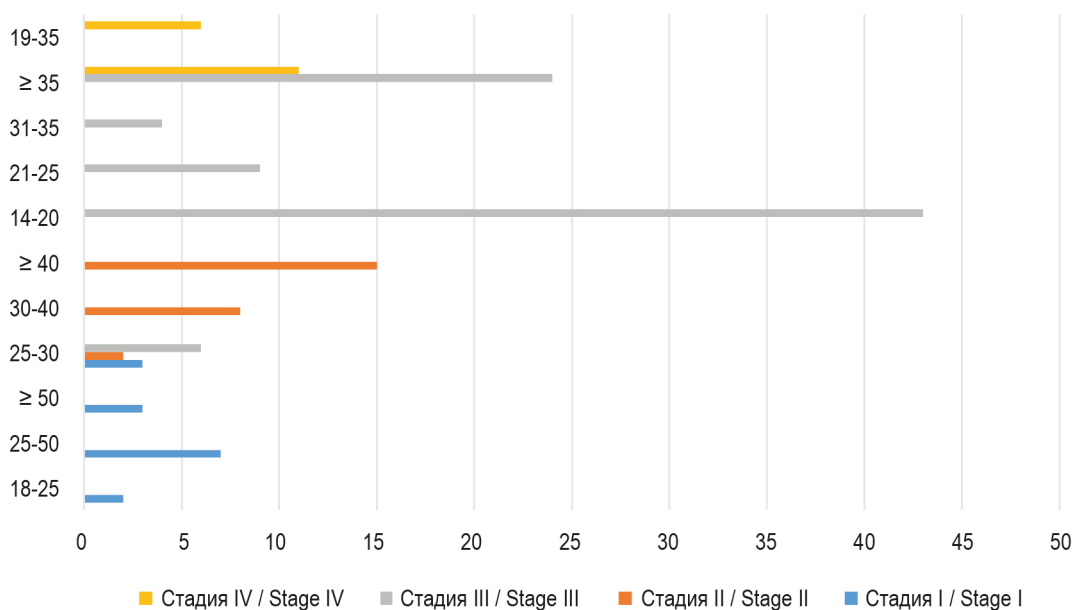


Рисунок 4. Больные ВИЧ по стадиям заболевания и возрастным группам

Figure 3. HIV patients by disease stages and age groups

Результаты анализа полиморфизма *HLA-DRA* (табл. 4) показали, что генотип C/C ассоциирован с более высоким уровнем CD4%, особенно на более ранних стадиях заболевания. Это открывает перспективы для генетической диагностики и персонализированного подхода к лечению ВИЧ, что может улучшить исход лечения и повысить эффективность терапии у пациентов с различными генотипами. Исследование полиморфизмов генов и их влияния на уровень CD4% может помочь в создании более точных предсказательных

моделей для оценки иммунного статуса пациентов и прогноза заболевания.

Одним из значимых результатов является повышение экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* у больных ВИЧ-1-инфекцией по сравнению с контрольной группой. Эти гены играют ключевую роль в противовирусной активности, активируя интерфероновые пути и способствуя ограничению репликации вируса. Увеличенная экспрессия этих генов, особенно *IFNM1* и *MX2*, подчеркивает важность этих молекул в ответе организма на вирусную инфекцию. Это также открывает

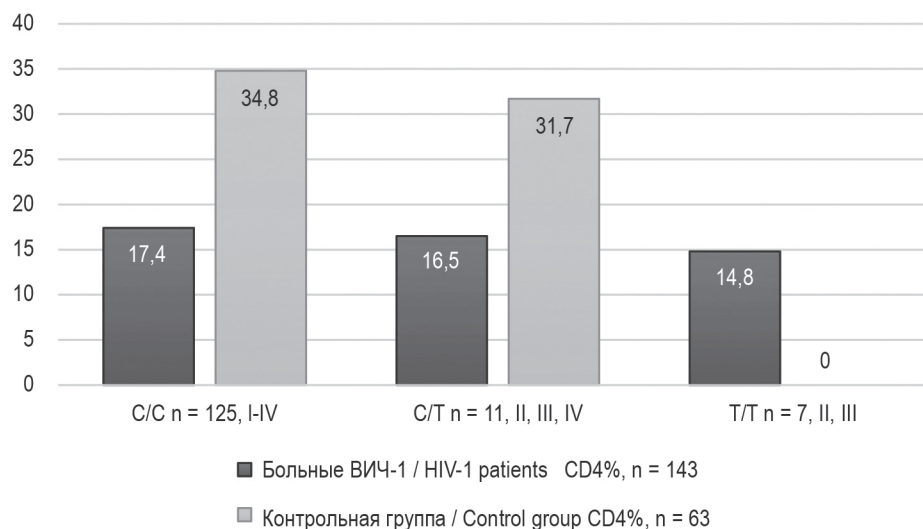


Рисунок 5. Полиморфизма *HLA-DRB1* с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Figure 4. *HLA-DRB1* polymorphism with CD4% level depending on the stage of HIV infection

новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на усиление интерфероновых путей, что может помочь в борьбе с ВИЧ и улучшить контроль над инфекцией.

Результаты таблицы 5 показывают, что различия в экспрессии генов *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1* также зависят от генотипа *HLA-DRB1*, что подтверждает важность учета генетических факторов в оценке иммунного ответа пациентов с ВИЧ. На более поздних стадиях заболевания, когда иммунная система ослаблена, наблюдается значительное снижение экспрессии этих генов. Это может указывать на потерю способности организма эффективно бороться с вирусом на более поздних этапах заболевания.

## Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о значимых изменениях иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией. В частности, установлено повышение экспрессии интерферон-стимулируемых генов *MX2*, *IFITM1* и *ADAR1* по сравнению с контрольной группой. Данные результаты согласуются с современными представлениями о роли интерферон-опосредованных механизмов вро-

жденного иммунитета в ограничении репликации вируса иммунодефицита человека.

Повышенная экспрессия гена *MX2* у ВИЧ-инфицированных пациентов может отражать активацию противовирусных механизмов клеточного иммунитета. Известно, что белок *MX2* обладает выраженной антивирусной активностью и способен ингибировать ранние этапы репликации ВИЧ-1, препятствуя проникновению вирусного генома в ядро клетки.

## Заключение

Исследование показало, что ВИЧ-1-инфекция сопровождается значительными изменениями в иммунной системе, что подтверждается снижением уровня CD4% и повышением экспрессии ключевых антивирусных генов, таких как *MX2*, *IFNM1* и *ADAR1*. Учитывая роль генетических факторов, таких как полиморфизм *HLA-DRB1*, в прогрессировании заболевания, можно выделить важность персонализированного подхода к лечению. Также результаты исследования подчеркивают значимость ранней диагностики и своевременного начала антиретровирусной терапии, что может существенно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

## Список литературы / References

1. Bland J.M. An introduction to medical statistics. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.
2. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 141-155.
3. Fukui S.M., Piggott D.A., Erlandson K.M. Inflammation strikes again: Frailty and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2018., Vol. 15, no. 1, pp. 20-29.
4. Hassan A.S., Hare J., Gounder K., Nazziwa J., Karlson S., Olsson L., Streatfield C., Kamali A., Karita E., Kilembe W., Price M.A., Borrow P., Björkman P., Kaleebu P., Allen S., Hunter E., Ndung'u T., Gilmour J., Rowland-

Jones S., Esbjörnsson J., Sanders E.J. A stronger innate immune response during hyperacute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is associated with acute retroviral syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 73, no. 5, pp. 832-841.

5. Klotz S.A., Bradley N., Smith S., Ahmad N. HIV infection-associated frailty: The solution for now is antiretroviral drugs: A perspective. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care*, 2019, Vol. 18, 2325958219831045. doi: 10.1177/2325958219831045.

6. Langford S.E., Ananworanich J., Cooper D.A. Predictors of disease progression in HIV infection: A review. *AIDS Res. Ther.*, 2019, Vol. 16, pp. 1-10. doi: 10.1186/s12981-019-0223-1.

7. Matern B.M., Olieslagers T.I., Voorter C.E.M., Groeneweg M., Tilanus M.G.J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes. *HLA*, 2020, Vol. 95, no. 2, pp. 117-127.

8. Pirrone V., Libon D.J., Sell C., Lerner C.A., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Impact of age on markers of HIV-1 disease. *Future Virol.*, 2013, Vol. 8, no. 1, pp. 81-101.

9. Shams H., Hollenbach J.A., Matsunaga A., Mofrad M.R.K., Oksenberg J.R., Didonna A. A short HLA-DRA isoform binds the HLA-DR2 heterodimer on the outer domain of the peptide-binding site. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2022, Vol. 719, 109156. doi: 10.1016/j.abb.2022.109156.

10. Shen Q., Wu C., Freniere C., Tripler T.N., Xiong Y. Nuclear Import of HIV-1. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 11, 2242. doi: 10.3390/v13112242.

11. Utay N.S., Douek D.C. Interferons and HIV infection: the good, the bad, and the ugly. *Pathog. Immun.*, 2016, Vol. 1, no. 1, pp. 107-116.

---

**Авторы:**

**Кадиров Ж.Ф.** — к.м.н., доцент, заведующий курсом инфекционных болезней факультета последипломного образования Самаркандского государственного медицинского университета, г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Ризаев Ж.А.** — д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и менеджмента здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета, г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Зиядуллаев Ш.Х.** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Осланов А.А.** — старший преподаватель курса инфекционных болезней факультета последипломного образования Самаркандского государственного медицинского университета, г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Файзуллаева Д.Б.** — д.м.н., главный врач специализированной клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом Узбекистана, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Камалов З.С.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Душанова Г.А.** — к.б.н., доцент кафедры генетики и биотехнологии Самаркандского государственного медицинского университета, г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Жиемуратова Г.К.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Authors:**

**Kadirov Zh.F.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Course of Infectious Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Rizaev J.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Public Health and Health Management, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Ziyadullaev Sh.Kh.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Oslanov A.A.**, Senior Lecturer, Course of Infectious Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Fayzullaeva D.B.**, PhD, MD (Medicine), Chief Physician of the Specialized Clinic, Republican Center for AIDS Control of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Kamalov Z.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Dushanova G.A.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Genetics and Biotechnology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Jiemuratova G.K.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Nukus Branch, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

---

Поступила 17.02.2025

Отправлена на доработку 24.02.2025

Принята к печати 26.07.2025

Received 17.02.2025

Revision received 24.02.2025

Accepted 26.07.2025