

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Оригинальное исследование  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-811>



## Идентификация и мультипараметрическое ранжирование генов-кандидатов, участвующих в проникновении вируса гепатита С и иммунном ответе хозяина, с применением биоинформатических методов

Ануфриева Е.В.<sup>1</sup>, Останкова Ю.В.<sup>1</sup>, Давыденко В.С.<sup>1</sup>, Щемелев А.Н.<sup>1</sup>, Тотолян А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Вирус гепатита С (ВГС) остаётся значимой проблемой здравоохранения. Применение существующих противовирусных препаратов ограничено их высокой стоимостью и развитием резистентности вируса, тогда как создание вакцины осложнено значительным генетическим разнообразием ВГС. Исход инфекции во многом определяется генетическими факторами хозяина, влияющими как на проникновение вируса в клетку, так и на эффективность противовирусного иммунитета. Выявление генетических детерминант, участвующих в этих процессах, необходимо для понимания патогенеза и поиска новых терапевтических мишеней.

**Цель** — комплексная оценка потенциальной вовлечённости генов-кандидатов и их продуктов в патогенез ВГС-инфекции на этапах проникновения вируса в клетку и формирования иммунного ответа хозяина на основе интегративного анализа экспрессии генов, локализации их продуктов на клеточном уровне и участия в молекулярных путях и биологических процессах.

**Материалы и методы.** В ходе исследования проведён сравнительный анализ 35 наиболее перспективных генов-кандидатов с 5 фоновыми генами (*CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*), кодирующими ключевые рецепторы проникновения ВГС. Для анализа биологических механизмов, ассоциированных с приоритетными генами, применяли программу FUMA GWAS в режиме функционального картографирования GENE2FUNC (<https://fuma.ctglab.nl/gene2func>). Оценка генов-кандидатов включала анализ их экспрессионных профилей, субклеточной локализации белковых продуктов, а также вовлечённости в молекулярные пути и биологические процессы. В ходе исследования была разработана ранговая система оценки, построенная на балльном ранжировании и позволившая определить значимость каждого гена-кандидата в контексте его потенциального участия в патогенезе ВГС. Система включает последовательную оценку по нескольким независимым критериям, результаты которых суммируются в единый балл. Степень ассоциации между генами-кандидатами и фоновыми генами оценивали с помощью коэффициента корреляции  $r$  по категориям субклеточной локализации, молекулярных путей и биологических процессов.

**Результаты.** Применение разработанной системы балльного ранжирования позволило идентифицировать 25 значимых генов-кандидатов. Наивысшие баллы получили гены, вовлечённые в организацию межклеточных контактов (*CLDN3*, *CLDN5*, *CLDN12*, *ESAM*, *F11R*, *TJP1*, *TJP2*) и регуляцию липидного метаболизма (*APOE*, *LDLRAP1*). Выявлено обогащение ряда генов-кандидатов в иммунологических процессах. Установлена устойчивая ассоциация генов *C3* и *CD19* с регуляцией иммунных процессов, что представляет особый интерес в свете способности ВГС инфицировать мононуклеарные клетки. Гены *APOE*, *ITGB1*, *F11R* продемонстрировали вовлечённость в воспалительный и защитный ответы, тогда как *IFITM1* ассоциирован с ответом на цитокиновую стимуляцию.

**Заключение.** Идентифицирована группа генов-кандидатов, способных влиять на патогенез ВГС-инфекции как на этапе проникновения вируса, так и через модуляцию иммунитета. Полученные данные расширяют представление о взаимодействии в системе «вирус–хозяин» и обосновывают необходимость экспериментальной валидации выявленных генов в качестве потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С; патогенез заболевания; взаимодействие вирус–хозяин; белок-белковые взаимодействия; гены-кандидаты; *in silico*; *CD81*; *CLDN1*; *LDLR*; *OCLN*; *SCARB1*

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотolian А.А. Идентификация и мультипараметрическое ранжирование генов-кандидатов, участвующих в проникновении вируса гепатита С и иммунном ответе хозяина, с применением биоинформатических методов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2026;103(2):190–204.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-811> EDN: <https://www.elibrary.ru/MQJOIK>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-811>

## Identification and multiparametric ranking of candidate genes involved in hepatitis C virus entry and host immune response using bioinformatics methods

Ekaterina V. Anufrieva<sup>1</sup>, Yulia V. Ostankova<sup>1✉</sup>, Vladimir S. Davydenko<sup>1</sup>, Alexander N. Shchemelev<sup>1</sup>, Areg A. Totolian<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Hepatitis C virus (HCV) remains a significant public health concern. The application of existing antiviral agents is restricted by their high cost and the development of viral resistance, while vaccine development is impeded by the considerable genetic variability of HCV. The outcome of infection is largely determined by the host's genetic factors, which influence both the viral entry into the cell and the effectiveness of antiviral immunity. Identification of genetic determinants involved in these processes is essential for understanding pathogenesis and discovering novel therapeutic targets.

**Objective.** A comprehensive assessment of the potential involvement of candidate genes and their products in the pathogenesis of HCV infection at the stages of viral entry into the cell and the formation of the host immune response, based on an integrative analysis of gene expression, subcellular localization of their products, and participation in molecular pathways and biological processes.

**Materials and methods.** In this study, a comparative analysis of 35 most promising candidate genes was performed against five background genes (*CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1*) encoding key HCV entry receptors. To analyze biological mechanisms associated with priority genes, the FUMA GWAS platform was used in the functional mapping mode GENE2FUNC (<https://fuma.ctglab.nl/gene2func>). Evaluation of candidate genes included analysis of their expression profiles, subcellular localization of protein products, as well as involvement in molecular pathways and biological processes. A ranking scoring system was developed, based on point-based ranking, which allowed determining the significance of each candidate gene in the context of its potential involvement in HCV pathogenesis. The system includes sequential assessment by several independent criteria, the results of which are summed into a single score. The degree of association between candidate genes and background genes was assessed using the phi-correlation coefficient ( $\phi$ ) across categories of subcellular localization, molecular pathways, and biological processes.

**Results.** Application of the developed scoring system identified 25 significant candidate genes. The highest scores were obtained for genes involved in intercellular junction organization (*CLDN3*, *CLDN5*, *CLDN12*, *ESAM*, *F11R*, *TJP1*, *TJP2*) and lipid metabolism regulation (*APOE*, *LDLRAP1*). Enrichment of several candidate genes in immunological processes was revealed. A stable association of *C3* and *CD19* genes with immune process regulation was established, which is of particular interest in light of HCV's ability to infect mononuclear cells. The *APOE*, *ITGB1*, *F11R* genes demonstrated involvement in inflammatory and defense responses, while *IFITM1* was associated with response to cytokine stimulation.

**Conclusion.** A group of candidate genes potentially influencing HCV infection pathogenesis both at the viral entry stage and through immune modulation was identified. The obtained data expand understanding of virus-host interactions and justify the need for experimental validation of the identified genes as potential biomarkers and therapeutic targets.

**Keywords:** hepatitis C virus (HCV); disease pathogenesis; virus-host interaction; protein-protein interactions; candidate genes; *in silico*; *CD81*; *CLDN1*; *LDLR*; *OCLN*; *SCARB1*

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Anufrieva E.V., Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Totolian A.A. Identification and multiparametric ranking of candidate genes involved in hepatitis C virus entry and host immune response using bioinformatics methods. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2026;103(2):190–204.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-811>

EDN: <https://www.elibrary.ru/MQJOIK>

## Введение

Вирус гепатита С (ВГС) остаётся глобальной проблемой здравоохранения, затрагивая более 71 млн человек во всём мире [1]. Примерно 75% случаев гепатита С (ГС) переходит в хроническую форму, а в тяжёлых случаях может привести к циррозу печени или гепатоцеллюлярной карциноме [2]. Несмотря на то что существуют противовирусные препараты прямого действия, демонстрирующие эффективность свыше 95%, их широкое применение лимитировано рядом факторов, таких как высокая стоимость терапии, побочные эффекты, формирование резистентных вирусных вариантов и возможность реинфекции [3, 4]. Более того, инфекция ГС в основном протекает бессимптомно и часто не вызывает стерилизующего иммунитета, что способствует повторному инфицированию или дальнейшему прогрессированию заболевания [5]. В совокупности эти проблемы приводят к продолжающемуся росту числа случаев инфицирования ГС. Создание эффективной вакцины против ВГС до сих пор не реализовано, что обусловлено значительным генетическим полиморфизмом вируса, его структурной пластичностью, а также дефицитом данных о точной пространственной организации вириона [6].

Иммунная система способна элиминировать вирус при острой инфекции ГС примерно в четверти случаев, причём у лиц, спонтанно излечившихся от первичной инфекции, вероятность клиренса при повторном заражении достигает 80% [7]. Это указывает на формирование стерилизующей иммунной памяти, в основе которой лежит индукция широко нейтрализующих антител к гликопротеинам оболочки E1 и E2, а также развитие полиспецифичного Т-клеточного ответа [8]. Гликопротеины E1 и E2 опосредуют проникновение вируса в клетку посредством взаимодействия с рецепторами клетки-хозяина. Для проникновения ВГС необходимо скоординированное взаимодействие с комплексом клеточных рецепторов, включая тетраспанин CD81, белки плотных контактов клаудин-1 (CLDN1) и окклюдин (OCLN), рецептор SR-BI (scavenger receptor class B member 1, продукт гена *SCARB1*) [9]. В качестве альтернативы рецептора SR-BI вирус также может использовать для прикрепления рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR) [10].

Эффективная элиминация ВГС и формирование иммунной памяти зависят от слаженной работы врождённого и адаптивного иммунитета. Ключевую роль в этом процессе играют дендритные клетки, натуральные киллеры, Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к вирусным антигенам [11]. В свою очередь, ВГС выработал сложные механизмы уклонения от иммунного ответа, включая ингибирование сигнального каскада интерферона, нарушение функций антигенпрезентирующих клеток и истощения Т-лимфоцитов [12, 13].

Генетические особенности хозяина, влияющие на эффективность этих иммунных механизмов, могут предопределять исход инфекции — от спонтанного излечения до хронизации с риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако экспериментальное выявление значимых генетических детерминант и их полиморфных вариантов среди всех генов человека является сложной и ресурсоёмкой задачей. В связи с этим первостепенную роль играют биоинформатические методы, позволяющие проводить ранжирование генов-кандидатов (ГК) на основе анализа большого объёма данных. Современные вычислительные подходы дают возможность интегрировать гетерогенную информацию, моделировать взаимодействия в системе «вирус–хозяин» и выявлять новые молекулярные паттерны, связанные с развитием и прогрессированием ВГС-инфекции.

Таким образом, выявление не только генов хозяина, кодирующих рецепторы проникновения, но и генов, регулирующих ключевые этапы противовирусного иммунного ответа, является важным шагом для понимания патогенеза ВГС-инфекции.

**Цель** — комплексная оценка потенциальной вовлечённости ГК и их продуктов в патогенез ВГС-инфекции на этапах проникновения вируса в клетку и формирования иммунного ответа хозяина на основе интегративного анализа экспрессии генов, локализации их продуктов на клеточном уровне и участия в молекулярных путях и биологических процессах.

## Материалы и методы

### Исходные данные

Ранее с использованием комплексного биоинформатического анализа и последующего ранжирования были выявлены 35 ГК, связанных с белками, задействованными на стадиях прикрепления и проникновения ВГС в клетку, и потенциально участвующих в патогенезе инфекции ГС. В качестве фоновых генов (ФГ) использовали группу генов, продукты которых, согласно данным литературы, участвуют во взаимодействии с вирусными гликопротеинами E1 и E2 на стадии проникновения ВГС в клетку: *CD81*, *CLDN1*, *LDLR*, *OCLN*, *SCARB1* [14].

Для получения представления о предполагаемых биологических механизмах приоритетных генов использовали программу FUMA GWAS в режиме функционального картографирования и аннотации генов GENE2FUNC<sup>1</sup> [15]. Данный режим позволил получить биологическую информацию для каждого гена. Применение FUMA GWAS осуществляли при следующих условиях: ансамблевая версия 102, набор данных экспрессии GTEx v8:

<sup>1</sup> URL: <https://fuma.ctglab.nl/gene2func>

30 основных типов тканей, метод множественной коррекции теста для тестирования обогащения набора генов Бенджамини–Хохберг, максимальное скорректированное значение  $p$  для ассоциации набора генов  $< 0,05$ , минимальные перекрывающиеся гены с наборами генов  $\geq 2$ .

Таким образом, методология идентификации генов, потенциально ассоциированных с патогенезом ГС, состояла из нескольких этапов. Первоначальный поиск ГК осуществляли с использованием баз данных белок-белковых взаимодействий HumanNet, STRING и GeneMANIA [14]. Достоверность предсказанных взаимодействий оценивали посредством ROC-анализа (метрика AUROC). Для последующего функционального аннотирования отобранных генов применяли инструмент FUMA GWAS (режим GENE2FUNC), который позволил провести комплексную характеристику, включающую оценку уровня и тканеспецифичности экспрессии генов, субклеточной локализации продуктов, а также их вовлечённости в ключевые биологические процессы и молекулярные пути.

#### Методология оценки генов-кандидатов

Для объективного анализа функциональной значимости ГК была разработана ранговая система оценки, построенная на балльном ранжировании, по аналогии с принципами, описанными ранее [16]. Система включает последовательную оценку по нескольким независимым критериям, результаты которых суммируются в единый балл.

Профиль экспрессии ФГ был проанализирован в различных тканях организма. Критерием включения отдельной ткани в анализ служил уровень экспрессии гена  $\log_2 \geq 2,51$ , соответствующий среднему уровню экспрессии. Ткани с низким уровнем экспрессии ФГ были исключены из анализа. Для каждого ГК оценивали долю случаев его коэкспрессии с ФГ в отобранных тканях.

Баллы ГК (БГК<sub>экрп</sub>) рассчитывали по формуле:

$$\text{БГК}_{\text{экрп}} = f_{\text{CD81}} + f_{\text{OCLN}} + f_{\text{CLDNI}} + \max(f_{\text{SCARB1}}, f_{\text{LDLR}}),$$

где  $f$  — частота совпадения профилей экспрессии ГК с соответствующим ФГ. Поскольку для проникновения ВГС в клетку хозяина необходимо участие нескольких ключевых рецепторов человека, в данной модели все они считаются равнозначно важными. Учитывая, что рецепторы SR-BI и LDLR выполняют взаимозаменяемую функцию в процессе прикрепления вируса, для оценки вклада данного этапа в формуле применяется оператор  $\max(f_{\text{SCARB1}}, f_{\text{LDLR}})$ , учитывающий максимальную частоту экспрессии ГК с одним из этих ФГ.

Для оценки функциональной и пространственной близости ГК к ФГ был выполнен сравнительный анализ по 3 категориям:

- субклеточная локализация белков;

- вовлечённость в молекулярные пути;
- участие в биологических процессах.

На основе аннотаций из базы FUMA GWAS (режим GENE2FUNC) для каждой категории были построены бинарные матрицы, где наличие общего признака у пары генов обозначалось как 1, а отсутствие — как 0.

В дальнейшем анализе учитывали только статистически значимые корреляции с уровнем  $p < 0,05$ . Общее количество баллов за каждый отдельный анализ оценивали по следующей формуле:

$$\text{БГК}_{\text{лок}} = k_{\text{CD81}} + k_{\text{OCLN}} + k_{\text{CLDNI}} + \max(k_{\text{SCARB1}}, k_{\text{LDLR}}),$$

где  $k$  — уровень корреляции ГК с ФГ (при  $p > 0,05$  значение принимается за 0). По аналогии с предыдущим этапом оператор  $\max(k_{\text{SCARB1}}, k_{\text{LDLR}})$  учитывает максимальную частоту экспрессии ГК с одним из этих ФГ.

Учитывая равный вклад каждого анализируемого аспекта (экспрессия, субклеточная локализация, участие в молекулярных путях и биологических процессах), итоговый балл ГК определяли как сумму баллов, полученных на каждом этапе. Максимальный балл на каждом этапе — 4, максимальный итоговый балл — 16. Для усиления значимости ГК, демонстрирующих ассоциации по нескольким характеристикам, назначали дополнительные баллы: +2 балла за совпадение по 2 характеристикам, +3 — по 3, +4 — по 4. Пороговое значение итогового балла было установлено на уровне 4, ГК, набравшие данный балл или выше, были оценены как значимые для патогенеза ГС.

#### Статистический анализ

Для оценки степени ассоциации между ГК и ФГ по категориям субклеточной локализации, участия в молекулярных путях и биологических процессах использовали коэффициент корреляции  $\phi$ . Выбор метода обусловлен бинарным характером анализируемых данных: на основе аннотаций, полученных в FUMA GWAS (режим GENE2FUNC), для каждой пары генов и каждого признака формировали бинарную матрицу (1 — наличие общей аннотации, 0 — отсутствие). Для каждой такой матрицы рассчитывали значение  $\phi$  и достигаемый уровень значимости. Значимыми считали корреляции при  $p < 0,05$ . Анализ выполнен с помощью программного обеспечения «Prizm 10.2.3» («GraphPad Software Inc.»).

#### Результаты

Ранее с использованием методов биоинформатического анализа — построения сетей генетических и белок-белковых взаимодействий — были определены ГК, потенциально участвующие в патогенезе ГС [14]. Выявленные ГК были сгруппированы в функциональные наборы (табл. 1).

Таблица 1. Функциональные группы ГК

Функциональная группа	ГК	Роль в инфекции ГС
Клеточные барьеры и межклеточные контакты	<i>TJP1, TJP2, CLDN2, CLDN3, CLDN5, CLDN6, CLDN9, CLDN11, CLDN12, CLDN17, ESAM, F11R, IGSF8, GJB1, PDZK1, DAB1, MMP2</i>	Поддержание барьера, проникновение вируса, миграция клеток, ремоделирование матрикса
Липидный обмен и липопротеины	<i>APOA1, APOA2, APOE, APOB, LIPC, LDLRAP1, MYLIP, PCSK9, LRPAP1</i>	Формирование липовирусных частиц, метаболизм липидов, проникновение вируса
Иммунный ответ и взаимодействие с вирусом	<i>CD19, CD9, IFITM1, C3, PTGFRN</i>	Иммунный ответ, опсонизация, ингибирование вируса, В-клеточная активация
Сигнальные пути, протеолиз и цитоскелет	<i>CSNK1E, ADAM10, ITGB1, NEDD4L</i>	Регуляция клеточных процессов, адгезия, протеолиз, вирусное взаимодействие

### Оценка уровней экспрессии генов-кандидатов

Для последующего анализа отобранные гены были загружены в FUMA GWAS в режиме GENE2FUNC. В результате была получена тепловая карта экспрессии исследуемых генов в 30 типах различных органов и тканей (рис. 1).

Для оценки уровней экспрессии использовали следующую шкалу: максимальный уровень экспрессии (5,672), высокий (3,510–5,671), средний (2,51–3,50), низкий (1,51–2,50), минимальный (0–1,5).

На основании анализа тепловой карты экспрессии можно заключить, что для большинства исследуемых генов в представленном наборе тканей и органов наблюдается достаточно высокий уровень экспрессии.

Для *CD81* показан максимальный уровень экспрессии (5,672) в 24 тканях, в остальных 6 тканях — высокий (5,030–5,671).

Ген *SCARB1* демонстрирует средний и высокий уровни экспрессии во всех анализируемых органах и тканях. Максимальный уровень экспрессии пока-

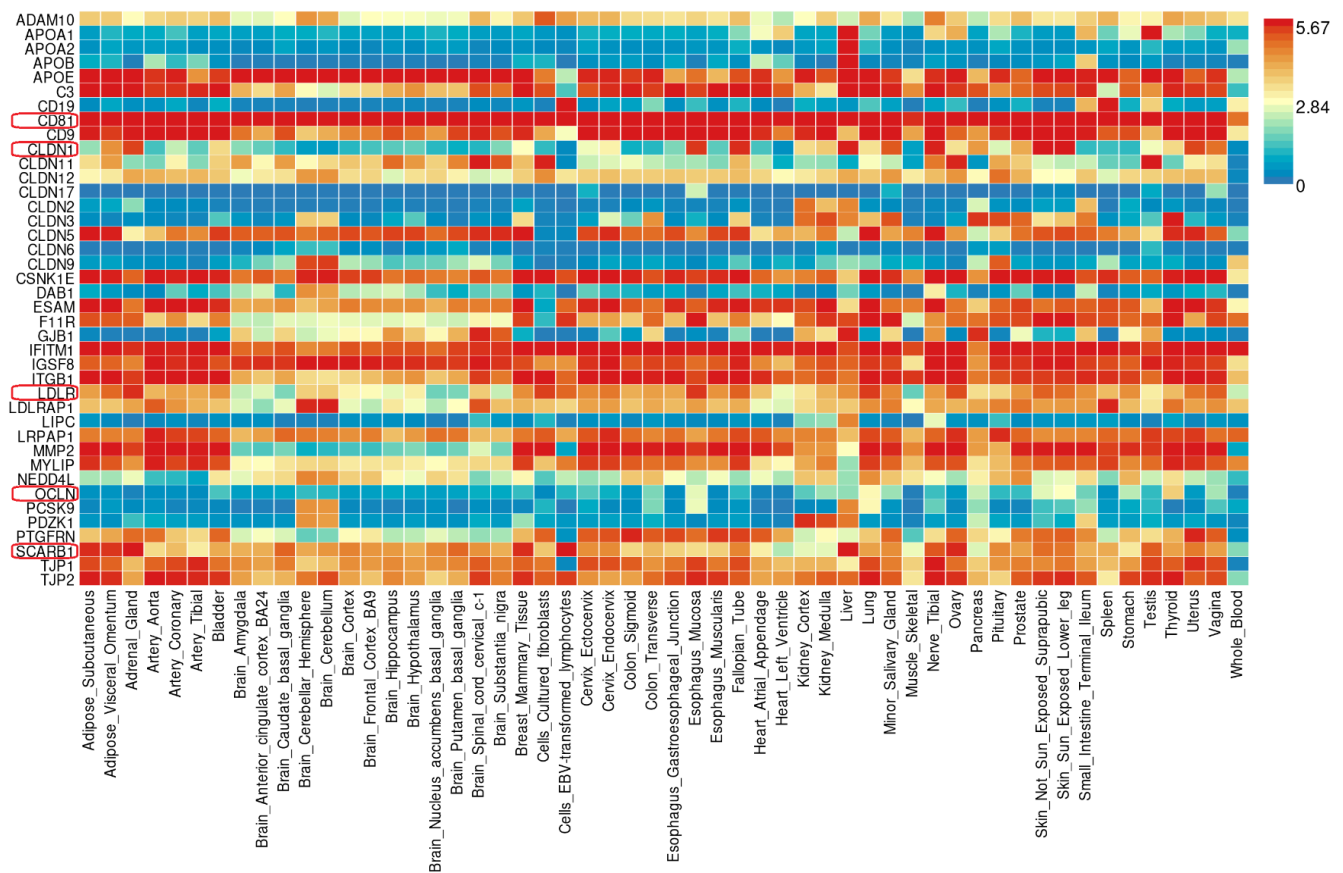


Рис. 1. Тепловая карта экспрессии анализируемых генов в тканях и органах.

Выделены гены, участвующие в инфицировании и/или развитии ГС: *CD81, CLDN1, LDLR, OCLN, SCARB1*.

зан в надпочечниках (5,672). Высокий уровень экспрессии наблюдается в 22 тканях, средний — в 7.

Для *LDLR* наблюдается широкий спектр тканей с различными уровнями экспрессии. В 23 тканях выявлен высокий уровень экспрессии, в 6 — средний. В мышцах наблюдается минимальный уровень экспрессии (1,543).

Для гена *CLDN1* уровни экспрессии существенно варьируют между разными типами тканей. Для 10 тканей показан высокий уровень экспрессии, для 11 — средний, для 8 — минимальный. Для кровеносных сосудов (1,572) показан низкий уровень экспрессии.

Для *OCLN* высокий уровень экспрессии показан в тканях щитовидной железы (3,614), средний — в тканях лёгкого (2,955). В 7 тканях ген демонстрирует низкий уровень экспрессии. В других тканях уровень экспрессии этого гена минимален.

На основе оценки профилей экспрессии были идентифицированы следующие ГК с самой высокой коэкспрессией с ФГ:

**CD81:** *CSNK1E* (100%), *IFITM1* (100%), *ITGB1* (100%), *LRPAP1* (100%), *CD9* (97%), *IGSF8* (97%), *APOE* (93%), *C3* (93%), *ESAM* (93%), *TJP1* (93%), *F11R* (90%), *MMP2* (90%), *MYLIP* (90%), *TJP2* (90%), *CLDN5* (83%), *LDLRAP1* (83%), *CLDN12* (67%), *PTGFRN* (67%), *ADAM10* (53%);

**SCARB1:** *CD9* (80%), *CLDN12* (80%), *IGSF8* (80%), *LDLRAP1* (80%), *MYLIP* (80%), *APOE* (77%), *CSNK1E* (77%), *ESAM* (77%), *F11R* (77%), *IFITM1* (77%), *ITGB1* (77%), *LDLRAP1* (77%), *LRPAP1* (77%), *TJP2* (77%), *C3* (73%), *TJP1* (73%), *MMP2* (70%), *CLDN5* (67%), *ADAM10* (60%), *PTGFRN* (60%);

**LDLR:** *LDLRAP1* (90%), *MYLIP* (86%), *APOE* (83%), *CD9* (83%), *CSNK1E* (83%), *ESAM* (83%), *F11R* (83%), *IFITM1* (83%), *IGSF8* (83%), *ITGB1* (83%), *LRPAP1* (83%), *C3* (79%), *CLDN5* (79%), *TJP1* (79%), *TJP2* (79%), *CLDN12* (76%), *MMP2* (76%), *PTGFRN* (72%), *ADAM10* (66%);

**CLDN1:** *LDLRAP1* (57%), *ADAM10* (48%), *APOE* (48%), *C3* (48%), *CD9* (48%), *CLDN12* (48%), *CSNK1E* (48%), *F11R* (48%), *IFITM1* (48%), *IGSF8* (48%), *ITGB1* (48%), *LRPAP1* (48%), *TJP2* (48%);

**OCLN:** *ADAM10*, *APOE*, *C3*, *CD9*, *CLDN12*, *CLDN3*, *CLDN5*, *CSNK1E*, *ESAM*, *F11R*, *GJB1*, *IFITM1*, *IGSF8*, *ITGB1*, *LDLRAP1*, *LRPAP1*, *MMP2*, *MYLIP*, *PTGFRN*, *TJP1*, *TJP2* (все 100%), *NEDD4L* (50%).

На основании исследования профилей экспрессии для ГК были рассчитаны следующие показатели ранжирования: *CSNK1E* (3,31), *IFITM1* (3,31), *ITGB1* (3,31), *LRPAP1* (3,31), *LDLRAP1* (3,30), *CD9* (3,28), *IGSF8* (3,28), *APOE* (3,24), *F11R* (3,21), *C3* (3,20), *TJP2* (3,17), *CLDN12* (2,95), *ESAM* (2,76), *TJP1* (2,72), *ADAM10* (2,67), *MMP2* (2,66), *CLDN5* (2,62), *PTGFRN* (2,39), *MYLIP* (1,76), *CLDN3* (1,00), *GJB1* (1,00), *NEDD4L* (1,00), *PCSK9* (0,50).

### Оценка локализации продуктов генов-кандидатов на клеточном уровне

Помимо анализа тканеспецифичной экспрессии ГК, важным аспектом является оценка субклеточной локализации их белковых продуктов. Продукты данных генов могут непосредственно взаимодействовать с рецепторами, участвующими в проникновении ВГС, и инициировать внутриклеточные сигнальные каскады, влияющие на эффективность вирусного проникновения. Кроме того, следует учитывать, что белки, кодируемые ГК, не обязательно функционируют в тех же клетках, где происходит их экспрессия; они могут секретироваться или транспортироваться в другие клеточные компартменты или даже в соседние клетки, модулируя восприимчивость к инфекции в смежных тканевых микросредах. Субклеточная локализация продуктов, исследуемых ГК визуализирована на рис. 2.

Для значительного количества ГК (*APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9* и др.) показаны множественные точки локализации их продуктов на клеточном уровне. Большинство продуктов исследуемых ГК локализованы в структурах следующих типов контактов: плотные соединения, апикальный контактный комплекс, межклеточные контакты и адгезивные контакты. Для ранжирования значимости продуктов ГК был проведён корреляционный анализ между парами генов.

На основании анализа субклеточной локализации продуктов ГК с ФГ для каждого ФГ были выявлены следующие ГК с наибольшим уровнем корреляции и при  $p < 0,05$ :

**CD81:** *TJP1* (0,35), *ADAM10* (0,29), *CLDN6* (0,28), *CLDN11* (0,28), *PDZK1* (0,27);

**SCARB1:** *IFITM1* (0,46), *PDZK1* (0,46), *ITGB1* (0,35), *PTGFRN* (0,32), *CD19* (0,26), *C3* (0,26);

**LDLR:** *CD9* (0,49), *LDLRAP1* (0,47), *PCSK9* (0,47), *APOB* (0,26), *APOE* (0,26);

**CLDN1:** *TJP1* (0,78), *CLDN2* (0,67), *CLDN6* (0,67), *CLDN9* (0,67), *CLDN11* (0,67), *CLDN17* (0,67), *F11R* (0,67), *CLDN3* (0,60), *CLDN5* (0,60), *CLDN12* (0,57), *ESAM* (0,57), *TJP2* (0,57), *GJB1* (0,26);

**OCLN:** *CLDN3* (0,75), *CLDN5* (0,75), *CLDN6* (0,69), *CLDN12* (0,62), *CLDN2* (0,55), *CLDN9* (0,55), *CLDN17* (0,55), *F11R* (0,55), *TJP1* (0,49), *ESAM* (0,45), *TJP2* (0,45), *IFITM1* (0,38), *CLDN11* (0,38), *GJB1* (0,37).

В результате анализа субклеточной локализации получены следующие баллы ранжирования ГК: *CLDN6* (1,63), *TJP1* (1,62), *CLDN3* (1,35), *CLDN5* (1,35), *CLDN11* (1,33), *CLDN2* (1,22), *CLDN9* (1,22), *CLDN17* (1,22), *CLDN12* (1,19), *TJP2* (1,03), *F11R* (1,2), *ESAM* (1,00), *IFITM1* (0,84), *PDZK1* (0,73), *GJB1* (0,60), *CD9* (0,49), *LDLRAP1* (0,47), *PCSK9* (0,47), *ITGB1* (0,35), *PTGFRN* (0,32), *ADAM10* (0,29), *APOB* (0,26), *APOE* (0,26), *CD19* (0,26), *C3* (0,26).

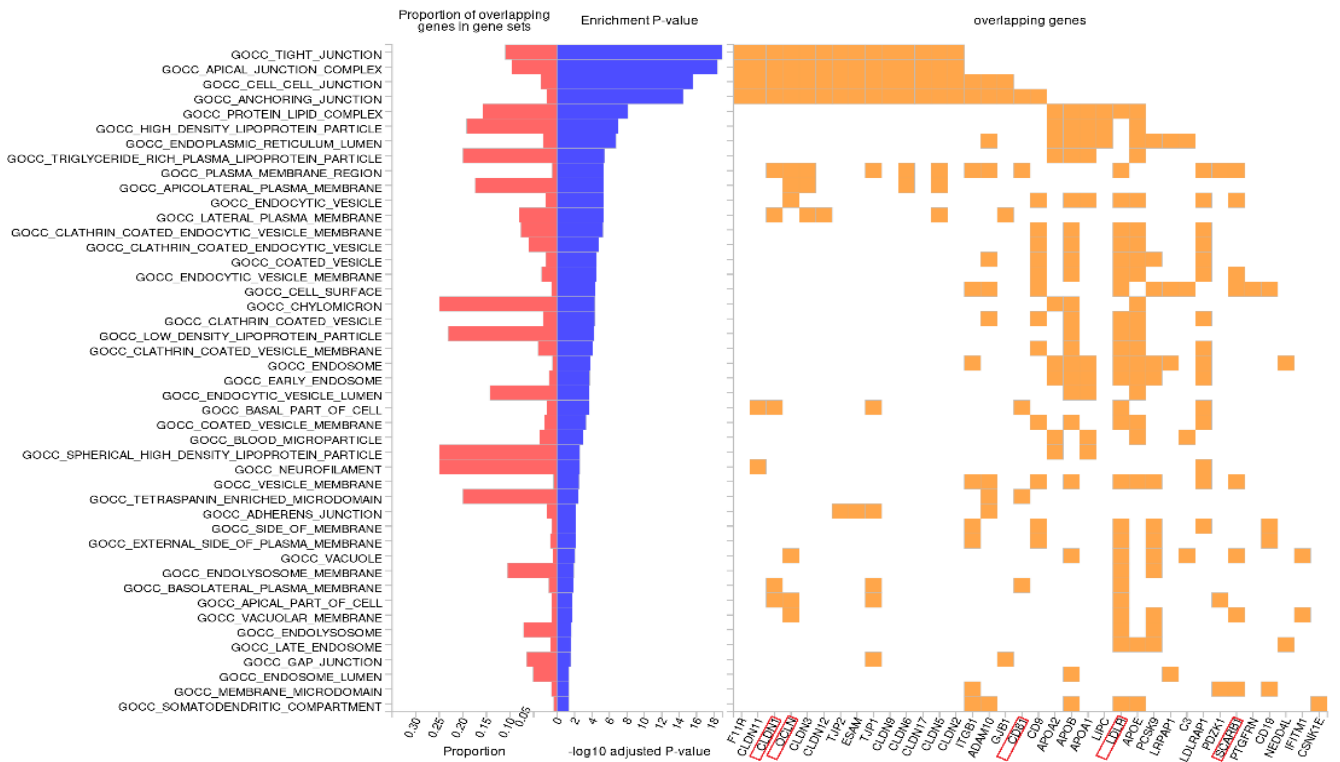
### Оценка участия генов-кандидатов в молекулярных путях

Результаты функционального аннотирования, иллюстрирующие участие выявленных ГК, ФГ и их продуктов в общих молекулярных путях, представлены на **рис. 3**.

Анализ выявил значимое обогащение ГК в путях, связанных с метаболизмом липопротеинов и холестерина (ХС), а также клеточной пластично-

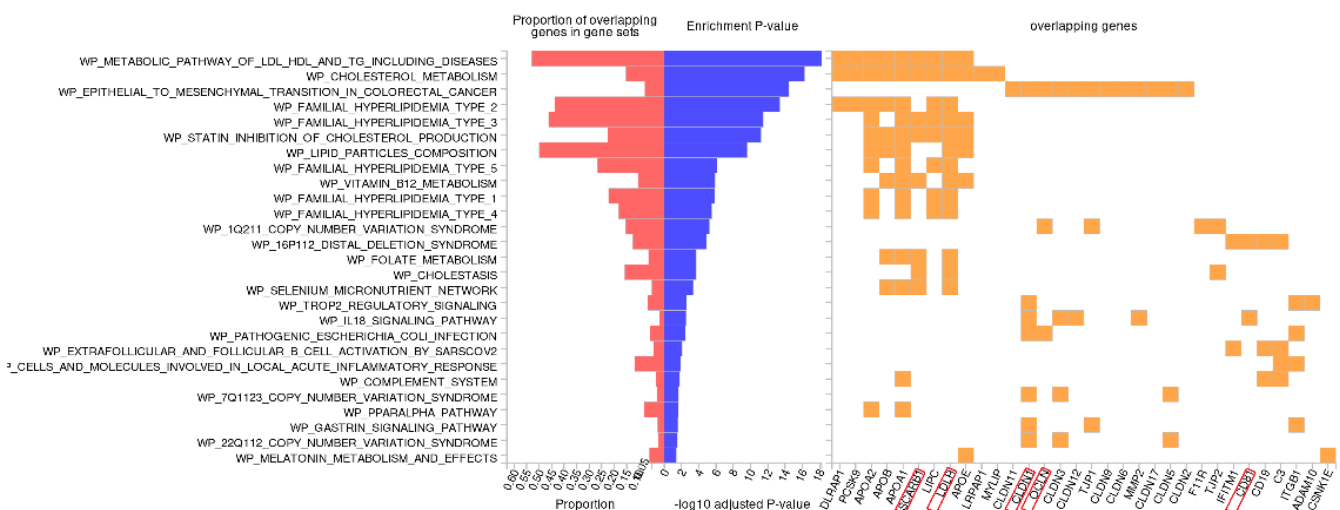
стью. Три наиболее значимых пути (с наименьшими значениями *p*):

- WP\_METABOLIC\_PATHWAY\_OF\_LDL\_HDL\_AND\_TG\_INCLUDING\_DISEASES (метаболический путь липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) и триглицеридов, включая заболевания). Этот путь имеет непосредственное отношение к патогенезу ВГС, т. к. вирус образует липо-



**Рис. 2.** Локализация генетических продуктов ГК.

Гены представлены на горизонтальной оси, типы клеток и/или их структуры — на вертикальной оси. Красным отмечены ФГ: *CD81, CLDN1, LDLR, OCLN, SCARB1*.



**Рис. 3.** Аннотации биологических путей для ряда генов их белков и метаболитов при *p* < 0,05, по данным WikiPathways.

Отмечены гены, участвующие в инфицировании и/или развитии ГС: *CD81, CLDN1, LDLR, OCLN, SCARB1*.

вирусные частицы, и проникновение в гепатоцит критически зависит от рецепторов липидного обмена: SR-BI, LDLR. Обогащение данным путём подтверждает, что идентифицированные гены вовлечены в создание метаболического и мембранного микроокружения, необходимое для эффективного захвата и интернализации вируса;

- WP\_CHOLESTEROL\_METABOLISM (метаболизм ХС). ХС является жизненно важным компонентом клеточных мембран и липовирусных оболочек ВГС. Его гомеостаз напрямую влияет на текучесть мембран, организацию липидных рафтов, где локализуются рецепторы проникновения (CD81, CLDN1), и на эффективность вирусного слияния. Гены, ассоциированные с этим путём, могут модулировать восприимчивость клетки к инфекции, регулируя доступность ХС для сборки вирионов и функционирования вирусного комплекса проникновения;
- WP\_EPITHELIAL\_TO\_MESENCHYMAL\_TRANSITION\_IN\_COLORECTAL\_CANCER (эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке). Несмотря на то что этот путь описан в онкологическом контексте, его активация высокорелевантна для ВГС-инфекции. Эпителиально-мезенхимальный переход связан с ремоделированием межклеточных контактов, потерей клеточной полярности и изменением состава внеклеточного матрикса — процессами, которые напрямую затрагивают целостность плотных контактов гепатоцитов. Поскольку белки плотных контактов (CLDN1, OCLN) являются обязательными корецепторами ВГС, гены, регулирующие эпителиально-мезенхимальный переход, могут влиять на доступность этих рецепторов и, следовательно, на эффективность проникновения вируса, а также способствовать фиброзу и прогрессированию хронического заболевания печени.

Таким образом, результаты функционального анализа указывают на то, что идентифицированные ГК сконцентрированы вокруг двух центральных осей патогенеза ВГС:

1) модуляции липидного метаболизма хозяина, необходимого для начальных этапов вирусного цикла;

2) регуляции целостности и динамики межклеточных контактов, определяющих доступность рецепторов для проникновения и участвующих в долгосрочных исходах инфекции.

На основе анализа сопряжённости ГК с ФГ по общему участию в молекулярных путях были идентифицированы следующие ассоциации с максимальной статистической значимостью ( $p < 0,05$ ):

**CD81:** CLDN12 (0,69), MMP2 (0,69), CLDN3 (0,47);

**SCARB1:** APOB (0,73), APOA1 (0,46), APOE (0,47), LRPAP1 (0,30), MYLIP (0,30), LDLRAP1 (0,29), LIPC (0,29), PCSK9 (0,29);

**LDLR:** APOA1 (0,78), APOA2 (0,64), LIPC (0,67), APOB (0,61), APOE (0,51), LRPAP1 (0,37), PCSK9 (0,37);

**CLDN1:** CLDN3 (0,70), CLDN5 (0,60), CLDN12 (0,48), MMP2 (0,48), ITGB1 (0,47), ADAM10 (0,33), CLDN2 (0,33), CLDN6 (0,33), CLDN9 (0,33), CLDN11 (0,33), CLDN17 (0,33);

**OCLN:** CLDN11 (0,55), CLDN2 (0,55), CLDN17 (0,55), CLDN6 (0,55), CLDN9 (0,55), F11R (0,55), TJP1 (0,63), CLDN12 (0,35), MMP2 (0,35), TJP2 (0,35), CLDN5 (0,25).

Сводные баллы участия ГК в молекулярных путях совместно с ФГ: CLDN12 (1,52), MMP2 (1,52), CLDN3 (1,18), CLDN11 (0,89), CLDN17 (0,89), CLDN2 (0,89), CLDN6 (0,89), CLDN9 (0,89), CLDN5 (0,85), APOA1 (0,78), APOB (0,73), LIPC (0,67), APOA2 (0,64), TJP1 (0,63), F11R (0,55), APOE (0,51), ITGB1 (0,47), LDLRAP1 (0,37), PCSK9 (0,37), TJP2 (0,35), ADAM10 (0,33), LRPAP1 (0,30), MYLIP (0,30).

#### Оценка участия генов-кандидатов в биологических процессах

При функциональном картографировании анализируемых генов было определено их участие в 384 биологических процессах с ранжированием по уровню доказательной значимости от  $1,01e-2$  до  $9,92e-4$ . В ходе анализа были выбраны процессы, в которых принимают участие ФГ (CD81, CLDN1, LDLR, OCLN, SCARB1) и/или их продукты, а также процессы, связанные с вирусной активностью (табл. 2).

На основе анализа сопряжённости ГК и их продуктов с ФГ по общему участию в биологических процессах были идентифицированы следующие ГК с наивысшим уровнем корреляции ( $p < 0,05$ ):

**CD81:** CD9 (0,38), PTGFRN (0,33), CD19 (0,30), ITGB1 (0,27), IFITM1 (0,26);

**SCARB1:** LIPC (0,48), APOA2 (0,39), APOB (0,34);

**LDLR:** LIPC (0,29), APOB (0,27), MYLIP (0,25);

**CLDN1:** CLDN3 (0,71), CLDN5 (0,51), CLDN6 (0,47), CLDN9 (0,47), CLDN12 (0,42), CLDN17 (0,37), CLDN2 (0,35), CLDN11 (0,32), ESAM (0,32), F11R (0,36), TJP1 (0,35), IFITM1 (0,36), ITGB1 (0,26), TJP2 (0,26);

**OCLN:** ESAM (0,42), CLDN3 (0,40), TJP2 (0,36), CLDN12 (0,32), TJP1 (0,28), F11R (0,25).

В результате анализа участия в биологических путях получены следующие баллы ранжирования ГК: CLDN3 (1,11), CLDN12 (0,74), ESAM (0,74), TJP1 (0,63), IFITM1 (0,62), TJP2 (0,62), F11R

**Таблица 2.** Участие ФГ и ГК в биологических процесса. Ранжированы по уровню доказательной значимости

№	Участие	Гены	p
1	Организация межклеточных контактов	<i>F11R, CLDN11, <b>CLDN1</b>, <b>OCLN</b>, CLDN3, CLDN12, TJP2, ESAM, CD9, TJP1, ADAM10, CLDN9, CLDN6, CLDN17, CLDN5, GJB1, CLDN2</i>	3.22e-25
2	Организация плотных контактов	<i>F11R, CLDN11, <b>CLDN1</b>, <b>OCLN</b>, CLDN3, CLDN12, ESAM, TJP1, CLDN9, CLDN6, CLDN17, CLDN5, CLDN2</i>	1.80e-23
3	Сборка апикальных контактов	<i>F11R, CLDN11, <b>CLDN1</b>, <b>OCLN</b>, CLDN3, ESAM, TJP1, CLDN9, CLDN6, CLDN17, CLDN5, CLDN2</i>	1.30e-21
4	Регуляция уровня липопротеинов плазмы	<i>LDLRAP1, PCSK9, APOA2, APOB, LRPAP1, MYLIP, APOA1, <b>SCARB1</b>, LIPC, LDLR, APOE</i>	9.08e-19
5	Клеточная адгезия	<i>DAB1, F11R, CLDN11, <b>CLDN1</b>, CLDN3, CLDN12, TJP2, ITGB1, <b>CD81</b>, APOA1, ESAM, CD9, TJP1, ADAM10, CLDN9, CLDN6, MMP2, CLDN17, CLDN5, CLDN2</i>	1.51e-14
6	Гомеостаз липидов	<i>LDLRAP1, PCSK9, APOA2, APOB, MYLIP, APOA1, <b>SCARB1</b>, LIPC, LDLR, APOE</i>	9.94e-14
7	Проникновение в организм хозяина	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, <b>SCARB1</b>, CLDN9, CLDN6, LDLR</i>	3.38e-12
8	Биологический процесс, вовлечённый во взаимодействие с хозяином	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, <b>SCARB1</b>, CLDN9, CLDN6, LDLR</i>	2.90e-11
9	Биологический процесс, вовлечённый в симбиотическое взаимодействие	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, <b>SCARB1</b>, CLDN9, CLDN6, LDLR, APOE</i>	4.18e-11
10	Жизненный цикл вируса	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, <b>SCARB1</b>, CLDN9, CLDN6, LDLR, APOE</i>	5.78e-11
11	Рецептор-опосредованный эндоцитоз	<i>LDLRAP1, PCSK9, LRPAP1, ITGB1, <b>CD81</b>, CD9, C3, LDLR, APOE</i>	2.40e-10
12	Регуляция сборки бицеллюлярных плотных контактов	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, CLDN3, TJP1, CLDN5</i>	2.40e-10
13	Транспорт ХС	<i>APOA2, APOA1, <b>SCARB1</b>, LDLR</i>	7.88e-10
14	Вирусный процесс	<i>F11R, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, <b>SCARB1</b>, CLDN9, CLDN6, LDLR, APOE</i>	9.25e-10
15	Везикулярный транспорт	<i>LDLRAP1, PCSK9, APOA2, LRPAP1, ITGB1, <b>CD81</b>, APOA1, CD9, <b>SCARB1</b>, NEDD4L, C3, LDLR, APOE, CSNK1E</i>	4.95e-8
16	Эндоцитоз	<i>LDLRAP1, PCSK9, LRPAP1, ITGB1, <b>CD81</b>, CD9, <b>SCARB1</b>, NEDD4L, C3, LDLR, APOE, CSNK1E</i>	6.72e-11
17	Рецептор-опосредованный эндоцитоз, участвующий в транспорте ХС	<i>LDLRAP1, PCSK9, LDLR</i>	1.44e-7
18	Воспалительный ответ	<i>F11R, APOA2, ITGB1, <b>CD81</b>, APOA1, C3, LDLR, APOE</i>	4.62e-5
19	Защитный ответ	<i>F11R, APOA2, <b>CLDN1</b>, ITGB1, IFITM1, <b>CD81</b>, APOA1, C3, LDLR, APOE</i>	3.09e-4
20	Адгезия симбионта к хозяину	<i><b>CD81</b>, <b>SCARB1</b></i>	3.12e-4
21	Регуляция иммунных процессов	<i>APOA2, <b>CD81</b>, APOA1, CD9, ADAM10, CD19, C3, LDLR, APOE</i>	3.69e-4
22	Ответ на цитокины	<i>LDLRAP1, APOB, <b>CLDN1</b>, IFITM1, APOA1, ADAM10, MMP2</i>	6.01e-4

(0,61), *ITGB1* (0,53), *CLDN5* (0,51), *LIPC* (0,48), *CLDN6* (0,47), *CLDN9* (0,47), *APOA2* (0,39), *CD9* (0,38), *CLDN17* (0,37), *CLDN2* (0,35), *APOB* (0,34), *PTGFRN* (0,33), *CLDN11* (0,32), *CD19* (0,30), *MYLIP* (0,25).

### Итоговое ранжирование

В табл. 3 представлены результаты итогового ранжирования выявленных ГК с общим баллом 4 или выше.

Число ГК с оценкой выше порогового значения составило 25. Стоит отдельно отметить все ГК, получившие более 1 балла: *CSNK1E* (3,31), *IGSF8* (3,28), *CD19* (2,56). Они не были отобраны на промежуточных этапах анализа, но их потенциальная биологическая значимость может быть обусловле-

на способностью взаимодействовать с несколькими ФГ (или их продуктами) в рамках одного исследуемого параметра. Это подтверждается схожестью их экспрессионных профилей с рядом ФГ, что позволяет рассматривать их в качестве ГК для дальнейшего изучения.

### Обсуждение

Взаимодействие ВГС с клеткой через рецепторы и корецепторы запускает каскад молекулярных ответов, определяющих эффективность вирусной инфекции, хронизацию процесса и развитие осложнений. Индивидуальные элементы этого каскада могут влиять на эффективность проникновения вируса, внутриклеточную репликацию, сборку вирионов и их высвобождение. Если предположить, что

**Таблица 3.** Промежуточные баллы этапов ранжирования и суммарный результат при пороговом значении 4

Общий список	Экспрессия	Локализация	Пути	Процессы	Дополнительные баллы	Итого
<i>CLDN12</i>	2,95	1,19	1,52	0,74	4	10,41
<i>TJP1</i>	2,72	1,62	0,63	0,63	4	9,60
<i>F11R</i>	3,21	1,20	0,55	0,61	4	9,57
<i>CLDN5</i>	2,62	1,35	0,85	0,51	4	9,32
<i>TJP2</i>	3,17	1,03	0,35	0,62	4	9,17
<i>ITGB1</i>	3,31	0,35	0,47	0,53	4	8,66
<i>CLDN3</i>	1,00	1,35	1,18	1,11	4	8,63
<i>IFITM1</i>	3,31	0,84	0,00	0,62	3	7,77
<i>ESAM</i>	2,76	1,00	0,00	0,74	3	7,50
<i>CD9</i>	3,28	0,49	0,00	0,38	3	7,15
<i>LDLRAP1</i>	3,30	0,47	0,37	0,00	3	7,14
<i>APOE</i>	3,24	0,26	0,51	0,00	3	7,01
<i>ADAM10</i>	2,67	0,29	0,33	0,00	3	6,29
<i>MMP2</i>	2,66	0,00	1,52	0,00	2	6,18
<i>PTGFRN</i>	2,39	0,32	0,00	0,33	3	6,04
<i>CLDN6</i>	0,00	1,63	0,89	0,47	3	5,99
<i>LRPAP1</i>	3,31	0,00	0,30	0,00	2	5,61
<i>CLDN9</i>	0,00	1,22	0,89	0,47	3	5,58
<i>CLDN11</i>	0,00	1,33	0,89	0,32	3	5,54
<i>CLDN17</i>	0,00	1,22	0,89	0,37	3	5,48
<i>C3</i>	3,20	0,26	0,00	0,00	2	5,46
<i>CLDN2</i>	0,00	1,22	0,89	0,35	3	5,46
<i>MYLIP</i>	1,76	0,00	0,30	0,25	3	5,31
<i>PCSK9</i>	0,50	0,47	0,37	0,00	3	4,34
<i>APOB</i>	0,00	0,26	0,73	0,34	3	4,32

потенциальные ГК способны прямо или опосредованно влиять на вирусные процессы, связываясь с рецепторами, участвуя в их регуляции или модулируя связанные молекулярные пути, то их продукты должны находиться в непосредственной близости к мишеням и иметь достаточную концентрацию для такого взаимодействия, что отражается в уровнях экспрессии и субклеточной локализации. Как правило, такими характеристиками обладают участники одного биологического процесса или молекулярного пути, однако мультифункциональность отдельных генов расширяет возможности взаимодействия между продуктами гипотетических ГК и ФГ.

Высокая экспрессия ряда ГК (*APOA1*, *APOA2*, *APOB*, *APOE*, *C3* и др.) в печени согласуется с их потенциальной ролью в модуляции первичной мишени ВГС — гепатоцитов [17]. Продукты большинства ГК (*CD9*, *CLDN2/3/5/6/9/11/12/17*, *ESAM*, *F11R*, *TJP1/2* и др.) сосредоточены в областях межклеточных контактов, включая плотные контакты и апикальный соединительный комплекс, которые особенно развиты в гепатоцитах. В этих доменах плазматической мембраны трансмембранные ком-

поненты (*CLDN*, *CD*, интегрин) механически связаны с цитоскелетом через адаптеры *TJP1/2*, формируя стабильный и динамичный клеточный барьер [18, 19]. Высокая экспрессия этих молекул в печени создаёт специализированный эпителиальный барьер, который ВГС использует как функциональную мишень для проникновения: вирионы последовательно взаимодействуют с рецепторами на базолатеральной поверхности, затем происходит латеральная транслокация к области плотных контактов, где для завершения проникновения необходимы белки *CLDN* и *OCLN*, входящие в состав апикального соединительного комплекса [9, 10]. Следовательно, продукты ГК локализуются в тех же мембранных микродоменах, где формируются рецепторные комплексы ВГС, что позволяет предположить их вовлечённость в реорганизацию контактов и инициацию эндцитоза вируса [20]. Данное наблюдение носит корреляционный характер и требует функциональной валидации. Совпадение локализации с известными рецепторами проникновения ВГС позволяет лишь предположить, что некоторые из этих белков могут модулировать вос-

приимчивость клетки к инфекции — либо как часть рецепторного комплекса, либо через влияние на целостность и динамику барьера.

Выявлено статистически значимое обогащение ГК (*APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *LRPAP1*, *MYLIP*, *PCSK9*) в 2 ключевых для патогенеза ВГС направлениях: метаболизм ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (включая ассоциированные заболевания) и метаболизм ХС. ВГС способен вызывать персистирующую инфекцию у более чем 70% инфицированных лиц, что приводит к развитию хронического ГС [21], который тесно связан с нарушением липидного обмена [22], проявляющимся аномальной аккумуляцией липидов в гепатоцитах и снижением уровня  $\beta$ -липопротеинов в сыворотке крови [23]. Вирусные частицы в крови инфицированных циркулируют в составе комплексов с ЛПНП, образуя гетерогенную популяцию липовирусных частиц с очень низкой или низкой плавучей плотностью ( $< 1,03$ – $1,25$  г/мл), варьирующей в зависимости от стадии инфекции [24]. Эти частицы обогащены триглицеридами и содержат вирусную РНК, капсидный белок, аполипопротеины ApoB (продукт гена *APOB*) и ApoE (продукт гена *APOE*) — ключевые структурные компоненты  $\beta$ -липопротеинов (липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП) [25, 26]. Процесс сборки и секреции ВГС существенно напоминает биогенез липопротеинов. Важно отметить, что эффективной секреции подвергаются преимущественно частицы низкой плотности, тогда как незрелые формы деградируют в постэндоплазматическом ретикулуме, независимо от протеасомальной системы. Таким образом, ВГС кооптирует клеточные механизмы сборки и секреции липопротеинов, что обеспечивает гепатотропизм и персистенцию инфекции [27]. Проникновение ВГС в клетку также критически зависит от липидного микроокружения. Ключевые рецепторы проникновения CD81 и SR-VI локализованы в липидных рафтах, обогащённых ХС [28, 29], источник которого ингибирует проникновение вируса [30]. Экспериментально подтверждено физическое взаимодействие CD81 с ХС [31], а слияние вирусной оболочки с липосомами *in vitro* усиливается в присутствии ХС в целевой мембране [32]. Эти данные указывают на важную роль ХС плазматической мембраны в процессе проникновения ВГС в гепатоцит.

Полученные результаты вовлечённости ГК в биологические процессы логично дополняют данные предыдущих этапов, поскольку функциональная роль рецепторов не ограничивается пассивным связыванием вируса, но включает участие в сигнальных каскадах, регулирующих цитоскелет, липидный гомеостаз и целостность контактов. Это подтверждает статус ГК как перспективных мишеней, чья связь с патогенезом ВГС обоснована не только пространственной близостью, но и функ-

циональным сопряжением. Наблюдается выраженная корреляция между субклеточной локализацией продуктов ГК и их функциональной аннотацией. В частности, для генов, чьи белковые продукты локализуются в структурах межклеточных контактов, биоинформатический анализ подтвердил их вовлечённость в ключевые биологические процессы, непосредственно связанные с формированием и поддержанием этих специфических мембранных доменов. Эта функционально-пространственная согласованность подтверждает корректность как экспериментальных данных по локализации, так и предсказаний *in silico* и подчёркивает их потенциальную роль в модуляции барьерной функции клеток-мишеней ВГС. Наиболее показательными примерами являются следующие ассоциации: общий процесс организации межклеточных контактов; специфичный процесс организации плотных контактов; процесс сборки апикальных контактных комплексов. Данное совпадение не является случайным и указывает на то, что выявленные ГК входят в скоординированный функциональный модуль, регулирующий организацию и перестройку межклеточных соединений. Поскольку белки плотных контактов (CLDN, OCLN) являются обязательными рецепторами для проникновения ВГС, гены, регулирующие их организацию, становятся критическими точками влияния на восприимчивость клетки к инфекции. Изменение экспрессии или функции любого из этих генов может привести к ремоделированию контактного комплекса и, как следствие, к изменению доступности вирусных рецепторов, что в конечном итоге может модулировать эффективность проникновения ВГС.

Проведённый анализ выявил концептуальное пересечение между результатами обогащения молекулярных путей и биологическими процессами, что подчёркивает центральную роль липидного метаболизма в исследуемой сети взаимодействий. В частности, выявленный набор ГК (*APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *LRPAP1*, *MYLIP*, *PCSK9*), ассоциированный с процессом регуляции уровня липопротеинов плазмы и гомеостазом липидов, также частично фигурирует в качестве ключевых участников метаболического пути ЛПНП и ЛПВП. Эти гены являются ключевыми регуляторами липопротеинов: *APOB* и *APOE* выступают основными структурными и лигандными аполипопротеинами частиц ЛПНП и ЛПОНП, *PCSK9* и *MYLIP* являются негативными регуляторами, контролирующими деградацию рецептора LDLR, а *LDLRAP1* и *LRPAP1* участвуют в эндоцитозе и рециклинге липопротеиновых рецепторов. Таким образом, обогащение этим процессом указывает на то, что выявленные ГК активно участвуют в тонкой настройке концентрации липопротеинов в кровотоке. Однако с процессом транспорта ХС ассоциированы исключительно ФГ (*SCARB1*,

*LDLR*), в то время как путь метаболизма ХС включает множество ГК. Такое селективное обогащение позволяет предположить, что влияние выявленных ГК на проникновение ВГС реализуется не на уровне прямого захвата ХС, а через опосредованную модуляцию — регулирование экспрессии, активности рецепторов *LDLR* и *SR-BI*, которые непосредственно опосредуют данный процесс. Согласованность выявленных паттернов функционального обогащения позволяет предложить двухуровневую модель вовлечения генов хозяина в инфекционный цикл ВГС. На первом, структурно-функциональном уровне ФГ (*LDLR* и *SCARB1*) напрямую взаимодействуют с вирусными частицами, обеспечивая их начальное связывание и интернализацию. На втором, регуляторном уровне ГК (включая *PCSK9*, *APOE*, *LDLRAP1*) воздействуют на эффективность этого процесса опосредованно, контролируя экспрессию, стабильность и функциональную активность самих рецепторов, а также концентрацию их эндогенных лигандов в системном кровотоке.

Отдельного внимания заслуживает идентификация ГК, участвующих в ключевых для вирусной инфекции процессах: проникновение в организм хозяина; биологический процесс, вовлечённый во взаимодействие с хозяином; жизненный цикл вируса; вирусный процесс; рецептор-опосредованный эндоцитоз; эндоцитоз. Наличие гена *APOE* как в процессах, связанных непосредственно с вирусом, так и в путях эндоцитоза, подчёркивает связь механизмов проникновения ВГС с клеточным метаболизмом липопротеинов. Устойчивое появление группы генов *CLDN6/9*, *F11R*, *IFITM1* и *ITGB1* в категориях начальных этапов инфекции указывает на их потенциальную роль в качестве модуляторов инфекционного процесса. Параллельно выявлен отдельный кластер генов (*LDLRAP1*, *PCSK9*, *LRPAP1*, *CD9*, *C3*), специфически ассоциированный с механизмом рецептор-опосредованного захвата. При этом последние два гена в этой группе участвуют также в иммунном ответе организма.

Поскольку индивидуальные вариации иммунного ответа являются ключевым фактором, определяющим исход ВГС-инфекции, был проведён отдельный анализ вовлечённости выявленных ГК в биологические процессы, непосредственно связанные с иммунной функцией. Результаты показали значимое обогащение ряда ГК в фундаментальных иммунных процессах. Выявлена сильная ассоциация генов *C3* и *CD19* с общей категорией «Регуляция иммунных процессов». Это указывает на потенциальную роль данных молекул не только в их классических функциях, но и в более широкой модуляции иммунного ответа при ВГС-инфекции. Особую актуальность этим данным придаёт способность ВГС инфицировать не только гепатоциты, но и клетки иммунной системы, в частности

мононуклеары периферической крови, включая В-лимфоциты. Тетраспанин *CD19* является маркером В-лимфоцитов и участвует в дифференцировке В-клеток, что может быть важно для хронизации инфекции и выработки антител против ВГС [33]. Несколько ГК (*APOA1*, *APOA2*, *APOE*, *C3*, *F11R*, *ITGB1*) ассоциированы с процессами, связанными с воспалительным ответом и защитным ответом. Ген *F11R* (*JAM-A*) кодирует белок адгезии, участвующий в трансмиграции лейкоцитов через эндотелий, что может влиять на интенсивность воспалительной инфильтрации в печени при фиброгенезе [34]. Данная функция *F11R* подчёркивает его важность в модуляции воспалительных процессов и поддержании целостности сосудов при хронических заболеваниях печени, в том числе на фоне инфекции, вызванной ВГС. Белок *IFITM1* (интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 1), известный своей прямой противовирусной активностью, был обнаружен в процессах, связанных с ответом на цитокины и защитным ответом, что подчёркивает его роль в интерферон-опосредованной защите от ВГС [35]. Таким образом, проведённый анализ выявил среди отобранных ГК группу генов, продукты которых могут влиять на патогенез ВГС не только через проникновение вируса, но и через модуляцию ключевых звеньев врождённого (комплемент, интерфероновый ответ, воспаление), так и адаптивного (В-клеточный ответ) иммунитета. Это расширяет потенциальный функциональный контекст идентифицированных ГК и обосновывает необходимость их изучения в иммунологическом аспекте.

Особый интерес представляют ГК, высокий ранг которых был установлен в ходе исследования, но прямые доказательства их участия в инфекции ВГС ограничены или отсутствуют. Наиболее показательными в этом отношении являются гены, занявшие верхние позиции в итоговом ранжировании по комплексному баллу (*CLDN3/5/12*, *ITGB1*, *F11R*, *TJPI/2*). Их высокие баллы обусловлены сильными ассоциациями с ФГ сразу по нескольким критериям: коэкспрессия, общая субклеточная локализация, участие в общих молекулярных путях и биологических процессах. Известно, что *CLDN6/9* могут функционировать в качестве альтернативных корцепторов проникновения ВГС [36], а многие клаудины (*CLDN1/3/4/5/6/7/9/10/11/14/17*) аномально экспрессируются при гепатоцеллюлярной карциноме [37], которая является частым исходом хронического ГС. Недавние исследования показали, что *F11R* играет ключевую роль в регуляции лейкоцитарной инфильтрации и фиброгенеза в печени [28]. Это позволяет предположить, что дисрегуляция этих белков может быть связана не только с онкогенезом, но и с персистенцией вируса и хроническим повреждением печени. Ген *ITGB1* напрямую

взаимодействует с *CD81* и рассматривается как ко-фактор входа ВГС [38]. Его высокий ранг в нашем анализе подтверждает эту потенциально ключевую роль и указывает на необходимость дальнейших функциональных исследований.

Результаты анализа чётко указывают на две центральные оси функционального обогащения ГК. Первая ось включает метаболизм липидов и липопротеинов, связанный с особенностью жизненного цикла ВГС — формированием липовирусных частиц. Гены *APOE*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *MYLIP* являются ключевыми регуляторами этого процесса. Вторая ось объединяет гены, участвующие в динамике межклеточных контактов и ремоделировании тканей. Эта ось отражает влияние ВГС на целостность гепатоцитарного барьера. Вирус использует белки плотных контактов (*CLDN*, *OCLN*) для проникновения, что неизбежно нарушает их функцию. Гены *MMP2*, *ADAM10*, *ITGB1*, а также многочисленные клаудины и белки цитоскелета (*TJP1/2*) являются активными участниками ремоделирования межклеточных соединений и внеклеточного матрикса, что лежит в основе фиброгенеза при хроническом ГС [39, 40].

Для оценки вероятности функциональной связи ГК с ФГ был применён интегральный подход, основанный на сопоставлении профиля тканевой экспрессии, субклеточной локализации белковых продуктов, а также участия в общих молекулярных путях и биологических процессах. Данный подход позволил учесть такие критически важные для взаимодействия условия, как необходимая пространственная близость и достаточная концентрация продуктов генов в соответствующих клеточных компартментах, а также сходство их функциональных ролей в контексте инфекции. Разработанная система балльного ранжирования позволила идентифицировать ГК с наиболее высокой гипотетической вероятностью функционального взаимодействия с рецепторным комплексом ВГС.

Основным ограничением данного исследования является косвенный характер установленной связи между выявленными ГК и течением ВГС-инфекции, основанный на биоинформатическом предсказании и корреляционном анализе. Настоящее исследование носит гипотетико-прогностический характер и служит основой для последующей экспериментальной валидации.

Наиболее приоритетными для углублённого изучения представляются следующие шаги:

- углублённый биоинформатический анализ, направленный на оценку функционального воздействия несинонимичных полиморфных вариантов в идентифицированных генах с применением методов молекулярного докинга и предсказания третичной структуры белка (AlphaFold);

- экспериментальная верификация выявленных генетических ассоциаций;
- изучение вклада выявленных ГК в механизмы иммунопатогенеза;
- функциональная валидация *in vitro* для подтверждения их биологической роли.

Таким образом, полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших функциональных исследований для экспериментальной верификации роли идентифицированных ГК в патогенезе ВГС-инфекции. Углублённое изучение их молекулярных механизмов действия будет способствовать расшифровке сложных взаимодействий в системе «вирус–хозяин» и может открыть новые перспективы для разработки таргетных терапевтических и профилактических стратегий.

### Заключение

В результате проведённого комплексного биоинформатического анализа разработана и применена система интегрального ранжирования, позволившая оценить функциональную близость ГК к ключевым рецепторам проникновения ВГС (*CD81*, *CLDN1*, *OCLN*, *SCARB1*, *LDLR*). Сформирован приоритетный список из 25 генов с наивысшими баллами, среди которых приоритетными являются *CLDN12*, *TJP1*, *ITGB1* и *F11R*, продемонстрировавшие наиболее сильные ассоциации по всем рассмотренным критериям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность проникновения ВГС в клетку-хозяина, по-видимому, определяется не только наличием специфических рецепторов, но и состоянием целых функциональных модулей клетки: целостности и динамики межклеточных контактов (белки плотных контактов, включая клаудины) и гомеостаза липидного метаболизма (аполипопротеины, регуляторы рецепторов). Кроме того, комплексный анализ позволил сформировать перечень ГК, ассоциированных с ключевыми иммунологическими процессами. Это создаёт основу для целенаправленного изучения иммуномодулирующих функций данных генов и их роли в патогенезе ВГС-инфекции.

Таким образом, работа смещает фокус с поиска единичных факторов восприимчивости на системное понимание клеточного контекста, необходимого для вирусной инфекции. Выявленные ГК представляют собой обоснованный перечень мишеней для углублённого биоинформатического анализа естественных генетических вариаций в данных локусах с оценкой их потенциального структурно-функционального эффекта на белки-мишени. Полученные прогнозы, в свою очередь, станут основой для прицельного поиска ассоциаций в клинических когортах и для планирования экспериментов *in vitro*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., et al. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1054. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054> EDN: <https://elibrary.ru/edwvrm>
2. Ansaldo F., Orsi A., Sticchi L., et al. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(29):9633–52. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9633> EDN: <https://elibrary.ru/urqoph>
3. Midgard H., Bjoro B., Maeland A., et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J. Hepatol.* 2016;64(5):1020–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.001>
4. Al-Khazraji A., Patel I., Saleh M., et al. Identifying barriers to the treatment of chronic hepatitis C infection. *Dig. Dis.* 2020;38(1):46–52. DOI: <https://doi.org/10.1159/000501821>
5. Roche B., Coilly A., Duclos-Vallée J.C., Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):139–45. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13659>
6. Duncan J.D., Urbanowicz R.A., Tarr A.W., Ball J.K. Hepatitis C virus vaccine: Challenges and prospects. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):90. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines8010090> EDN: <https://elibrary.ru/apzhrb>
7. Osburn W.O., Fisher B.E., Dowd K.A., et al. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology*. 2010;138(1):315–24. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.017>
8. Bailey J.R., Barnes E., Cox A.L. Approaches, progress, and challenges to hepatitis C vaccine development. *Gastroenterology*. 2019;156(2):418–30. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.060>
9. Gerold G., Moeller R., Pietschmann T. Hepatitis C virus entry: protein interactions and fusion determinants governing productive hepatocyte invasion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020;10(2):a036830. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036830>
10. Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C., et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2016;12(5):e1005610. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005610>
11. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest.* 2009;119(7):1745–54. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI39133>
12. Horner S.M., Gale M. Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nat. Med.* 2013;19(7):879–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3253>
13. Klenerman P., Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut*. 2012;61(8):1226–34. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300620>
14. Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В., Давыденко В.С. и др. Выявление генов человека, потенциально участвующих в патогенезе вирусного гепатита С, на основе мультицелевого биоинформатического анализа. *Вопросы вирусологии*. 2025;70(3):267–81. Anufrieva E.V., Ostankova Y.V., Davydenko V.S., et al. Identification of human genes potentially involved in the pathogenesis of viral hepatitis C based on multi-network bioinformatics analysis. *Problems of Virology*. 2025;70(3):267–81. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-314> EDN: <https://elibrary.ru/kfjvus>
15. Watanabe K., Taskesen E., van Bochoven A., Posthuma D. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1826. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01261-5> EDN: <https://elibrary.ru/jjvwsu>
16. Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Schemelev A.N., et al. Bioinformatically analyzed relationships between specific human genes associated with HIV attachment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024;14(6):1153–68. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-BAR-17830> EDN: <https://elibrary.ru/fbejyo>
17. Martinello M., Solomon S.S., Terrault N.A., Dore G.J. Hepatitis C. *Lancet*. 2023;402(10407):1085–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01320-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01320-X) EDN: <https://elibrary.ru/grglzu>
18. Mailly L., Baumert T.F. Hepatitis C virus infection and tight junction proteins: The ties that bind. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020;1862(7):183296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183296> EDN: <https://elibrary.ru/bwbcjn>
19. Liu S., Yang W., Shen L., et al. Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 2009;83(4):2011–14. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01888-08>
20. Mee C.J., Grove J., Harris H.J., et al. Effect of cell polarization on hepatitis C virus entry. *J. Virol.* 2007;82(1):461–70. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01894-07>
21. Hoofnagle J.H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl. 1):S21–9. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36227> EDN: <https://elibrary.ru/lshsyv>
22. Su A. I., Pezacki J.P., Wodicka L., et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002;99(24):15669–74. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.202608199> EDN: <https://elibrary.ru/gonmsl>
23. Siagris D., Christofidou M., Theocharis G.J., et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J. Viral Hepat.* 2006;13(1):56–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00655.x>
24. Carabaich A., Ruvoletto M., Bernardinello E., et al. Profiles of HCV core protein and viremia in chronic hepatitis C: possible protective role of core antigen in liver damage. *J. Med. Virol.* 2005;76(1):55–60. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20322> EDN: <https://elibrary.ru/ltxytn>
25. André P., Komurian-Pradel F., Deforges S., et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J. Virol.* 2002;76(14):6919–28. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.76.14.6919-6928.2002>
26. Brodsky J.L., Gusarova V., Fisher E.A. Vesicular trafficking of hepatic apolipoprotein B100 and its maturation to very low-density lipoprotein particles: studies from cells and cell-free systems. *Trends Cardiovasc. Med.* 2004;14(4):127–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2004.01.004>
27. Gastaminza P., Cheng G., Wieland S., et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J. Virol.* 2008;82(5):2120–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02053-07>
28. Kapadia S.B., Barth H., Baumert T., et al. Initiation of hepatitis C virus infection is dependent on cholesterol and cooperativity between CD81 and scavenger receptor B type I. *J. Virol.* 2008;81(1):374–83. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01134-06>
29. Chung C.S., Huang C.Y., Chang W. Vaccinia virus penetration requires cholesterol and results in specific viral envelope proteins associated with lipid rafts. *J. Virol.* 2005;79(3):1623–34. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1623-1634.2005>
30. Reyes-del Valle J., Chavez-Salinas S., Medina F., Del Angel R.M. Heat shock protein 90 and heat shock protein 70 are

- components of dengue virus receptor complex in human cells. *J. Virol.* 2005;79(8):4557–67.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.8.4557-4567.2005>
31. Charrin S., Manié S., Thiele C., et al. A physical and functional link between cholesterol and tetraspanins. *Eur. J. Immunol.* 2003;33(9):2479–89.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200323884>
  32. Lavillette D., Bartosch B., Nourrisson D., et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate low pH-dependent membrane fusion with liposomes. *J. Biol. Chem.* 2006;281(7):3909–17.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M509747200>
  33. Wang R.Y., Bare P., De Giorgi V., et al. Preferential association of hepatitis C virus with CD19+ B cells is mediated by complement system. *Hepatology.* 2016;64(6):1900–10.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28842>
  34. Brozat J.F., Brandt E.F. Stark M., et al. JAM-A is a multifaceted regulator in hepatic fibrogenesis, supporting LSEC integrity and stellate cell quiescence. *Liver Int.* 2022;42(5):1185–203.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.15187>  
EDN: <https://elibrary.ru/eidrrx>
  35. Narayana S.K., Helbig K.J., McCartney E.M., et al. The interferon-induced transmembrane proteins, IFITM1, IFITM2, and IFITM3 inhibit hepatitis C virus entry. *J. Biol. Chem.* 2015;290(43):25946–59.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.657346>
  36. Zheng A., Yuan F., Li Y., et al. Claudin-6 and claudin-9 function as additional coreceptors for hepatitis C virus. *J. Virol.* 2007;81(22):12465–71.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01457-07>
  37. Evans M.J., von Hahn T., Tscherne D.M., et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature.* 2007;446(7137):801–5.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05654>
  38. Alvisi G., Madan V., Bartenschlager R. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. *RNA Biol.* 2011;8(2):258–69.  
DOI: <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.15011>  
EDN: <https://elibrary.ru/omziwx>
  39. Carriqui-Madroñal B., Sheldon J., Duven M., et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its sheddase activity. *PLoS Pathog.* 2023;19(11):e1011759.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011759>  
EDN: <https://elibrary.ru/qcslpn>
  40. Abdel-Latif M.S. Plasma levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in chronic hepatitis C virus patients. *Open Microbiol. J.* 2015;9:136–40.  
DOI: <https://doi.org/10.2174/1874285801509010136>

#### Информация об авторах

**Ануфриева Екатерина Владимировна** — м. н. с. лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, [kate.an21@yandex.ru](mailto:kate.an21@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

**Останкова Юлия Владимировна** — канд. биол. наук, зав. лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, с. н. с. лаб. молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, [shenna1@yandex.ru](mailto:shenna1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

**Давыденко Владимир Сергеевич** — м. н. с. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, [vladimir\\_david@mail.ru](mailto:vladimir_david@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

**Щемелев Александр Николаевич** — канд. биол. наук, м. н. с. лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, [tvildorm@gmail.com](mailto:tvildorm@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

**Тотolian Арег Артёмович** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. лаб. молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; зав. каф. иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, России, [totolian@pasteurorg.ru](mailto:totolian@pasteurorg.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

**Участие авторов:** *Ануфриева Е.В.* — анализ литературы, обработка данных, написание текста статьи; *Останкова Ю.В.* — концепция и план исследования, редактирование статьи, научное руководство; *Давыденко В.С., Щемелев А.Н.* — обработка данных; *Тотolian Арег А.* — концептуализация, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 17.02.2026;  
принята к публикации 20.04.2026;  
опубликована 30.04.2026

#### Information about the authors

**Ekaterina V. Anufrieva** — junior researcher, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [kate.an21@yandex.ru](mailto:kate.an21@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

**Yulia V. Ostankova** — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, senior researcher, Laboratory of molecular immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [shenna1@yandex.ru](mailto:shenna1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

**Vladimir S. Davydenko** — junior researcher, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [vladimir\\_david@mail.ru](mailto:vladimir_david@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

**Alexander N. Shchemelev** — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [tvildorm@gmail.com](mailto:tvildorm@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

**Areg A. Totolian** — Dr. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, Head, Laboratory of molecular immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Head, Department of immunology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia, [totolian@pasteurorg.ru](mailto:totolian@pasteurorg.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

**Authors' contributions:** *Anufrieva E.V.* — literature analysis, data processing, writing of the manuscript; *Ostankova Yu.V.* — research concept and design, editing the article, scientific supervision; *Davydenko V.S., Shchemelev A.N.* — data processing; *Totolian Areg A.* — conceptualization, approval of the final version of the manuscript. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 17.02.2026;  
accepted for publication 20.04.2026;  
published 30.04.2026