

Оригинальная статья  
УДК 57.083.3:618:616.98  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57>

## Полиморфизмы генов интерферона $\gamma$ и рецептора NKG2D в прогнозировании вертикальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС

А.А. Хаматова<sup>1</sup>, И.П. Балмасова<sup>2</sup>, Т.А. Чеботарева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Балмасова Ирина Петровна, [iri.balm@mail.ru](mailto:iri.balm@mail.ru).

**Аннотация.** Цель: исследовать однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2430561 гена ИФН $\gamma$  и аллели rs2617160 гена NKG2D в качестве потенциальных факторов риска внутриутробного инфицирования детей, рождённых матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС. **Материалы и методы:** обследованы 65 пар «мать-ребенок», разделённых на 4 группы в зависимости от инфицирования ребенка (инфицирован ВИЧ/ВГС, инфицирован только ВИЧ или только ВГС, не инфицирован). Методы: мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР для определения вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, проточная цитофлуориметрия для иммунологических исследований, статистический анализ. **Результаты:** однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН $\gamma$  по аллельному варианту rs2430561 при определении у матери прогностического значения не имел. В то же время при регистрации генотипов ТТ и АТ однонуклеотидного полиморфизма этого гена у ребенка, он сочетался с вероятностью инфицирования ребенка ВИЧ/ВГС, ВИЧ или ВГС в зависимости от величин вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови матери в разные триместры беременности. Наличие у матери генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D имел прогностическое значение как способствующее инфицированию ребенка ВИЧ/ВГС или только ВИЧ. Было отмечено, что в механизмы перинатальной передачи вирусов был включен определённый уровень падения абсолютного числа CD4+ лимфоцитов в крови женщины во втором и третьем триместрах беременности. **Вывод:** наличие генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, позволяет прогнозировать риск инфицирования ребенка не только в ходе беременности, но и на этапе её планирования.

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ/ВГС, иммунные механизмы вертикальной передачи вирусов, натуральные киллеры, однонуклеотидные полиморфизмы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Хаматова А.А., Балмасова И.П., Чеботарева Т.А. Полиморфизмы генов интерферона  $\gamma$  и рецептора NKG2D в прогнозировании вертикальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):44-57. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57.

## Polymorphisms of interferon $\gamma$ and NKG2D receptor genes in predicting vertical transmission of HIV/HCV coinfection

A.A. Khamatova<sup>1</sup>, I.P. Balmasova<sup>2</sup>, T.A. Chebotareva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Irina P. Balmasova, [iri.balm@mail.ru](mailto:iri.balm@mail.ru).

**Abstract. Objective:** to investigate single nucleotide polymorphisms in IFN $\gamma$  gene variant rs2430561 and in NKG2D gene variant rs2617160 as potential risk factors for mother-to-child viral transmission among HIV/HCV-coinfected women. **Materials and methods:** 65 mother-child pairs were examined, divided into 4 groups depending on the child's infection (HIV/HCV infected, HIV or HCV infected, not infected). Methods: multiplex polymerase chain reaction (PCR), PCR for determining the viral load of HIV and HCV, flow cytometry for immunological studies, statistical analysis. **Results:** the single nucleotide polymorphism in IFN $\gamma$  gene variant rs2430561 had no prognostic value when determined in the mothers. When recording the TT and AT genotypes of a single nucleotide polymorphism in this gene in a child, it was combined with the probability of the child's infection with HIV/HCV, HIV or HCV, depending on the magnitude of the viral load of HIV and HCV in the mother's blood in different trimesters of pregnancy. The presence of the AA and AT genotypes of the NKG2D gene variant rs2617160 in the mothers had a prognostic value as contributing to

the child infection with HIV/HCV or HIV alone. It was noted that the mechanisms of perinatal viral transmission included a certain level of decline in the absolute number of CD4+ lymphocytes in the woman blood in the second and third trimesters of pregnancy. **Conclusions:** the presence of AA and AT genotypes of the NKG2D gene variant rs2617160 in woman co-infected with HIV/HCV makes it possible to predict the risk of child infection not only during pregnancy, but also at the planning stage.

**Keywords:** HIV/HCV coinfection, immune mechanisms of vertical viral transmission, natural killer cells, single nucleotide polymorphisms

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Khamatova A.A., Balmasova I.P., Chebotareva T.A. Polymorphisms of interferon  $\gamma$  and NKG2D receptor genes in predicting vertical transmission of HIV/HCV coinfection. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):44-57. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57.

### Введение

Инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС), остаются одной из основных глобальных проблем мирового здравоохранения. По данным 2017 г., 2,3 млн человек, живущих с ВИЧ, были одновременно инфицированы ВГС [1]. Особое внимание исследователей данного направления приковано к проблеме коинфекции ВИЧ/ВГС среди женщин фертильного возраста [2, 3].

Данные мета-анализа, включающего более 900 источников из различных стран мира, выявили, что в среднем для общей популяции ВИЧ-инфицированных лиц доля заражённых ещё и ВГС беременных женщин составляет 2,4% [4]. В соответствии с современными методическими подходами для определения риска вертикальной передачи ВГС у коинфицированных женщин необходимо учитывать вирусную нагрузку ВГС и ВИЧ-статус, что же касается ВИЧ, то назначение высокоактивной антиретровирусной терапии и низкая вирусная нагрузка являются важными прогностическими факторами снижения вертикальной передачи этого вируса в последние годы [5]. По данным некоторых авторов, доля детей, рождённых от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС и инфицированных ВГС, в развитых странах составляет 5,2% [6].

В настоящее время широко обсуждается роль плаценты как эпидемического фактора риска вертикальной передачи ВИЧ и ВГС в условиях коморбидности [7]. Дело в том, что 15–35% случаев перинатальной передачи вируса приходится на трансплацентарный путь передачи вируса (то есть внутриутробное, антенатальное заражение), 50–75% случаев на заражение во время родов и 10–20% — при грудном вскармливании [8].

С точки зрения значения трансплацентарной передачи возбудителей особого внимания заслуживает оценка иммунного фактора у женщин, тем более что ВИЧ и в меньшей степени ВГС относятся к категории вирусов, способных проявлять иммунотропное действие [9, 10]. Более того, психоактивные вещества, злоупотребление которыми является частым спутником заражения ВИЧ и ВГС, также подавляют иммунные реакции и могут влиять на вирусный патогенез [11].

Что касается иммунного механизма, имеющего наибольшее значение при трансплацентарной передаче вирусов, то особого внимания заслуживает популяция таких клеток врождённого иммунитета, как натуральные киллеры. В женских репродуктивных органах, в частности в матке (мНК) (а при беременности — в децидуальной оболочке (дНК)) эти лимфоциты формируют пул тканерезидентных натуральных киллеров, обладающих

отличительными признаками. Это связано с особенностями реакции иммунной системы на развитие беременности, так как плод обладает полуаллогенностью для матери, а беременность должна включать механизмы, претворяющие его отторжение [12].

Основными функциями дНК является контроль врастания трофобласта в децидуальную оболочку с помощью цитотоксических эффектов этих клеток [13], а также выработка цитокинов, факторов роста, ангиогенных и других факторов, которые определяют неоангиогенез, ремоделирование тканей и развитие плаценты. Было показано также значение высокого уровня ИФН $\gamma$ , продуцируемого дНК, в формировании устойчивости плода к заражению вирусами [14].

Подобная роль тканерезидентных натуральных киллеров с локализацией в децидуальной оболочке матки при гестационном процессе, определяющая состояние интерфейса «мать-плод», пока оказалась за рамками внимания исследователей. В то же время современный уровень научных знаний по данной проблеме значительно пополнился сведениями, позволяющими предполагать значение этого иммунного механизма как в поддержании физиологического течения беременности, так и в клеточной иммунной защите плода от возможности инфицирования [15].

Одним из рецепторов активации натуральных киллеров, в том числе в составе децидуальной оболочки матки при беременности, является рецептор NKG2D, лигандами которого в этом случае служат стрессиндуцированные молекулы трофобласта и плаценты, особенно в случае их атаки вирусами. При этом основным секреторным продуктом дНК служит ИФН $\gamma$  [16].

В настоящее время в литературе есть сведения о том, что полиморфизм гена NKG2D влияет на предрасположение к инфекционным заболеваниям, раку и аутоиммунным расстройствам [17], а полиморфизм аллельного варианта rs2617160 (генотип ТТ) гена NKG2D — единственный маркер и независимый фактор, связанный с восприимчивостью к хроническому гепатиту В. Лица с генотипом ТТ rs2617160 могут характеризоваться значительным снижением естественной цитотоксической активности при элиминации вируса гепатита В (ВГВ) по сравнению с носителями генотипов ТА или АА, что способствует персистенции вируса и приводит к хронической ВГВ-инфекции [18].

Установлено также, что полиморфизм аллельного варианта rs2430561 может влиять на экспрессию гена ИФН $\gamma$  [19], а наличие аллелей Т и А на уровне положения +874 от места начала трансляции, как было отмечено

в начале XXI в., связано с высокой и низкой выработкой ИФН $\gamma$  соответственно [20]. Полиморфизмы в некодирующих областях ИФН $\gamma$  связаны с аутоиммунными нарушениями [21], хроническими инфекционными заболеваниями [22], в том числе с риском хронического течения вирусных гепатитов В и С [23, 24].

Оценку значения указанных одонуклеотидных полиморфизмов в трансплацентарной передаче коинфекции ВИЧ/ВГС от матери к ребёнку в доступной научной литературе обнаружить не удалось.

**Цель исследования** — изучение одонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2430561 гена ИФН $\gamma$  и аллели rs2617160 гена NKG2D в качестве потенциальных факторов риска внутриутробного инфицирования детей, рождённых матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС.

#### Материалы и методы

В исследование вошли 65 пар «мама-ребенок», находящихся на учёте в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделениях Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 2004 по 2021 гг.

Все женщины, находящиеся под клиническим наблюдением в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Возраст матерей — от 17 до 49 лет, возраст детей — от 6 месяцев до 18 лет. Все матери без исключения были коинфицированы ВИЧ/ВГС, ВИЧ-инфекция находилась на стадии 3-4В. Вошедшие в исследование пары «мама-ребёнок» были распределены в соответствии с перинатальной передачей вирусов ребёнку на 4 группы: группа 1 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВИЧ и ВГС) — 9 пар (14%);

- группа 2 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВИЧ) — 12 пар (18%);
- группа 3 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВГС) — 17 пар (26%);
- группа 4 (пары «мама-ребёнок» с неокончательным тестом у ребёнка на ВИЧ и отсутствием ВГС) — 27 пар (42%).

Зависимость от приёма инъекционных психоактивных препаратов (в том числе в анамнезе) в каждой группе проявляли от 21% до 31% женщин.

Исследование носило проспективно-ретроспективный характер. Протокол исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Протокол выполнения исследований  
Figure 1. Study protocol

Всем мамам и их детям проводилось определение однонуклеотидных полиморфизмов генов ИФН $\gamma$  и NKG2D методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР осуществлялась на базе ПЦР-анализатора «Abbott m2000rt» (Abbott Molecular Inc., USA) и автоматизированной станции пробоподготовки и выделения нуклеиновых кислот и белков «QI Asymphony SP» (QIAGEN GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией по применению приборов.

На преаналитическом этапе проводили забор венозной крови в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения коагуляции, после перемешивания отбирали 250 мкл цельной крови в промаркированные пробирки и отмывали фракцию лейкоцитарных клеток с помощью реагента «ГЕМОЛИТИК» (ПУ № ФСР 2010/09505 от 09.04.19, ООО «АмплиСенс»). Полученную суспензию клеток использовали для выделения тотальной ДНК с помощью набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ПУ № ФСР 2009/05220 от 05.03.2019 г., ООО «НекстБио»).

После выделения ДНК проводили исследование на наличие однонуклеотидных полиморфизмов методом мультиплексной ПЦР. Для определения полиморфизмов в гене NKG2D использовали набор реагентов «TaqMan» производства Applied Biosystems, а для генотипирования полиморфных маркеров в гене ИФН $\gamma$  — набор реагентов «rs2430561 гена IFNG» производства ТестГен (серия: 202111-411).

В работе анализировались ретроспективные данные карт амбулаторного наблюдения матерей в каждом триместре беременности по выявлению у них вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС методом ПЦР, а также по результатам иммунологического исследования методом проточной цитофлуориметрии с определением абсолютного числа лимфоцитов с фенотипами CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов) и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксических Т-лимфоцитов, ЦТЛ) и вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) как соотношения этих клеток (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Статистическая обработка данных выполнялась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23). Для статистической обработки частотных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), устанавливающий с помощью критерия Фишера однородность или гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах. Вирусологические и иммунологические данные анализировались на основе определения их 95%-ных доверительных интервалов числовых значений показателей и их статистического сравнения с использованием критерия  $\chi^2$  при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты исследования представительства различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2430561 гена ИФН $\gamma$  как у матери, так и у ребенка, представлены в таблице 1.

Как показывают данные таблицы 1, определение прогностического значения однонуклеотидного полиморфизма одной из аллелей гена ИФН $\gamma$  показало неоднозначные результаты. Так, межгрупповые сопоставления частоты встречаемости этого полиморфизма у беременных женщин, инфицированных ВИЧ/ВГС, выявили

отсутствие влияния данного фактора на перинатальное инфицирование ребенка. В то же время тот же однонуклеотидный полиморфизм у ребенка оказался значимым при развитии перинатального инфицирования ВИЧ или ВГС, в том числе двумя вирусами одновременно.

Так, инфицирование ребенка ВИЧ, а также ВИЧ/ВГС оказалось взаимосвязано с частотой встречаемости полиморфизма аллели rs2430561 гена ИФН $\gamma$ . У инфицированных детей вариант AA регистрировался статистически значимо реже, чем у детей, рожденных здоровыми. Встречаемость варианта AT у инфицированных детей в обеих группах была выше. Примерно у четверти детей, инфицированных ВИЧ, регистрировался вариант TT, не встречающийся у здоровых детей, в связи с чем наличие этого варианта предположительно можно отнести к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

Аналогичный анализ с использованием сравнительной статистики показал, что в группе детей, инфицированных ВГС, вариант AA также регистрировался реже, чем у здоровых детей, вариант TT не регистрировался вообще ни в одной из групп сравнения, а вариант AT отмечался в 2,2 чаще в группе детей, инфицированных ВГС, и, предположительно, может служить неспецифическим маркером инфицирования этим вирусом.

Далее у матери и ребенка исследовались однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2617160 гена NKG2D путём сравнения данных по группам исследования, в которых ребенок был инфицирован (группы 1, 2, 3), с группой 4, не содержащей перинатально инфицированных детей. Результаты этого исследования представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы, есть основание предполагать взаимосвязь между вариантом однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и/или ВГС при наличии у матери коинфекции ВИЧ/ВГС. Указанный полиморфизм имеет значение как со стороны матери, так и ребёнка.

Так, однофакторный дисперсионный анализ выявил взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом аллели rs2617160 гена NKG2D у матери и перинатальным инфицированием ребенка одновременно ВИЧ и ВГС, а также только ВИЧ. При этом вариант AA регистрировался только у матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, дети которых оказались перинатально инфицированными, а частота его встречаемости — примерно треть женщин группы 1 и половина женщин группы 2, находившихся под наблюдением. Остальные женщины являлись носителями варианта AT, частота встречаемости которого статистически значимо не отличалась от таковой в группе 4, в которой рождались здоровые дети. Вариант TT регистрировался только в группе 4.

Наличие генотипов AT и, в меньшей степени, AA аллели rs2617160 гена NKG2D было характерно и для детей, перинатально коинфицированных ВИЧ/ВГС, хотя прогностического значения этот факт не имел.

Таким образом, перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ (изолированно или одновременно с ВГС) было связано с наличием у матери, коинфицированной ВИЧ/ВГС, однонуклеотидного полиморфизма в виде генотипов AT или AA аллели rs2617160 гена NKG2D, что предположительно можно интерпретировать как

Таблица / Table 1

**Соотношение частоты встречаемости различных однонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2430561 гена IFN $\gamma$  в разных группах «мать-ребёнок»**  
**Correlation of the frequency of various single nucleotide polymorphisms in the IFN- $\gamma$  gene variant rs2430561 in different mother-child groups**

Группа «мать – ребенок» “Mother – child” group	Вариант полиморфизма (чел./%) Polimorphism variant (pers./%)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	-	6 чел. 67%	3 чел. 33%	3,795	0,060
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	6 чел. 50%	-	1,206	0,279
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	11 чел. 65%	3 чел. 17,5%	3 чел. 17,5%	1,005	0,322
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	6,188	0,023*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the child, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	3 чел. 25%	6 чел. 50%	3 чел. 25%	11,385	0,002*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	5 чел. 29%	12 чел. 71%	-	7,281	0,015*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		

**Примечание:** F — критерий Фишера распределения данных по группам, p — вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, \* — статистическая значимость межгрупповых различий при  $p < 0,05$ .

**Note:** F – Fisher criterion, p — the probability of differences in data distribution according to Fisher criterion, \* — statistical significance of intergroup differences at  $p < 0.05$ .

Таблица / Table 2

Соотношение частоты встречаемости различных однонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2617160 гена NKG2D в разных группах «мать-ребёнок»  
Correlation of the frequency of various single nucleotide polymorphisms in the NKG2D gene variant rs2617160 in different mother-child groups

Группа «мать – ребенок» “Mother – child” group	Вариант полиморфизма (чел./%) Polimorphism variant (pers./%)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	7,286	0,011*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	3 чел. 25%	3 чел. 25%	5,165	0,029*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	-	8 чел. 47%	9 чел. 53%	1,038	0,314
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	9,466	0,004*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the child, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	-	6 чел. 50%	2,462	0,125
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	3 чел. 18%	6 чел. 35%	8 чел. 47%	0,446	0,508
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		

**Примечание:** F — критерий Фишера распределения данных по группам, p — вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, \* — статистическая значимость межгрупповых различий при  $p < 0,05$ .

**Note:** F — Fisher criterion, p — the probability of differences in data distribution according to Fisher criterion, \* — statistical significance of intergroup differences at  $p < 0,05$



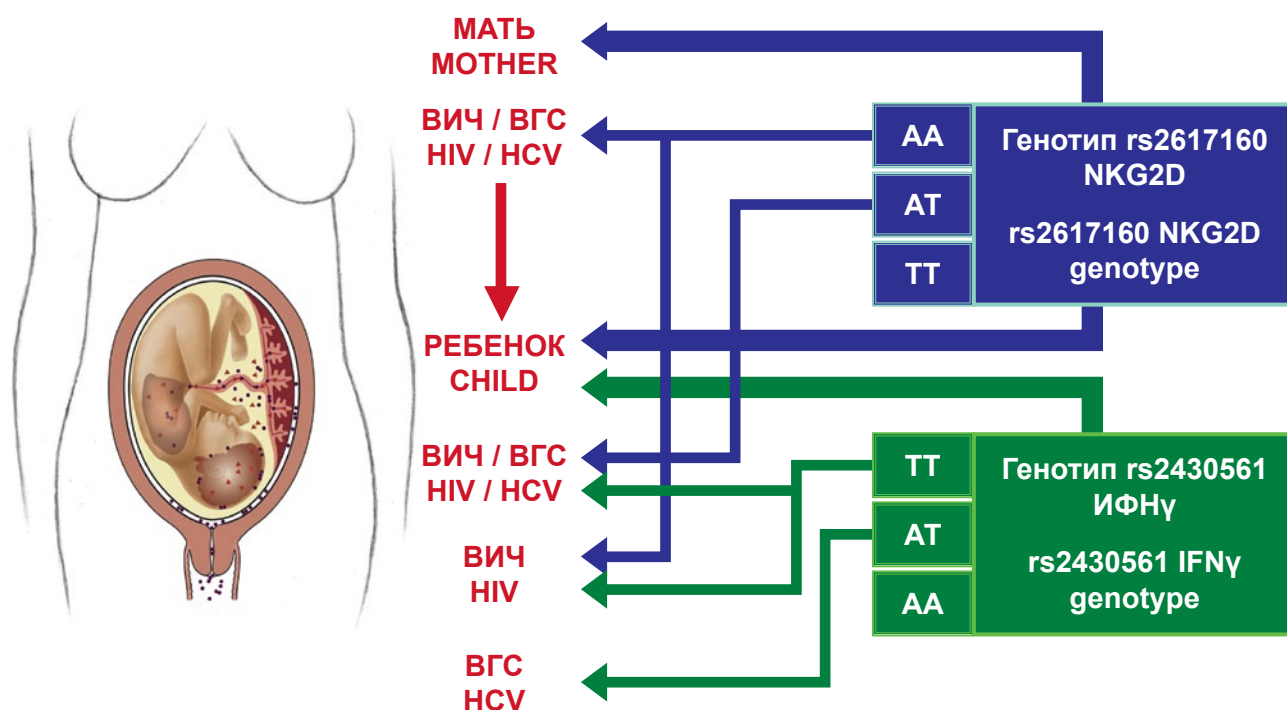


Рисунок 2. Взаимосвязь между полиморфизмами генов ИФН $\gamma$  и NKG2D и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и ВГС

Figure 2. The relationship between IFN $\gamma$  and NKG2D genes polymorphisms and perinatal child infection with HIV and HCV

возможность предсказать риск инфицирования ребенка ВИЧ или ВИЧ/ВГС ещё до наступления беременности.

Суммарная схема взаимосвязи исследованных полиморфизмов с возможностью инфицирования ребенка ВИЧ и ВГС представлена на рисунке 2. Как иллюстрирует рисунок, исследованный полиморфизм гена ИФН $\gamma$  имеет значение только при обнаружении у ребенка, то есть по существу прогностической значимостью без инвазивного способа забора проб для исследования не обладает. Полиморфизм гена NKG2D с этой точки зрения более перспективен, поскольку обладает информативностью при обнаружении как у матери, так и у ребенка, что требует в дальнейшем подтверждения на популяционном уровне.

Для расшифровки основных механизмов, определяющих прогностическую значимость указанных полиморфизмов для внутриутробного инфицирования плода, в крови матерей в составе групп исследования в каждом триместре анализировались вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС, а также абсолютное содержание субпопуляций Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, CD3+CD8+), высчитывался иммунорегуляторный индекс (соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Результаты определения вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови беременных женщин разных групп исследования в виде 95%-ных доверительных интервалов показателей представлены на рисунке 3.

Как показывают данные таблицы, вирусная нагрузка ВИЧ или ВГС у беременных женщин с коинфекцией

ВИЧ/ВГС в принципе может иметь прогностическое значение, которое проявлялось по-разному у каждого вируса и зависело от триместра беременности.

Вирусная нагрузка ВИЧ во втором триместре беременности выявляла статистически значимые различия этого показателя в группах, в которых ребенок был перинатально инфицирован ВИЧ, ВГС или обоими вирусами (группы 1–3), от группы 4, в которой вертикальной передачи вирусов от матери не происходило. Это позволяет предполагать, что, используя показатели вирусной нагрузки ВИЧ во втором триместре беременности у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, можно определить риск инфицирования будущего ребёнка, если вирусная нагрузка ВИЧ была выше 950 копий/мл. В первом и третьем триместре при этом же критериальном значении вирусной нагрузки (>950 копий/мл) прогностическое значение этого показателя распространяется только на группу 1, в которой рождались дети, коинфицированные ВИЧ/ВГС.

Показатели вирусной нагрузки ВГС у коинфицированной женщины проявляли информативность с точки зрения перинатального инфицирования ребенка ВГС при превышении 620000 копий/мл в первом триместре беременности, выше 975000 копий/мл — во втором триместре, а при значениях выше 120000 копий/мл в третьем триместре беременности у ребенка был возможен любой вариант инфицирования.

Характеристика иммунологических данных (субпопуляций Т-лимфоцитов) в крови беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, разделенных по группам

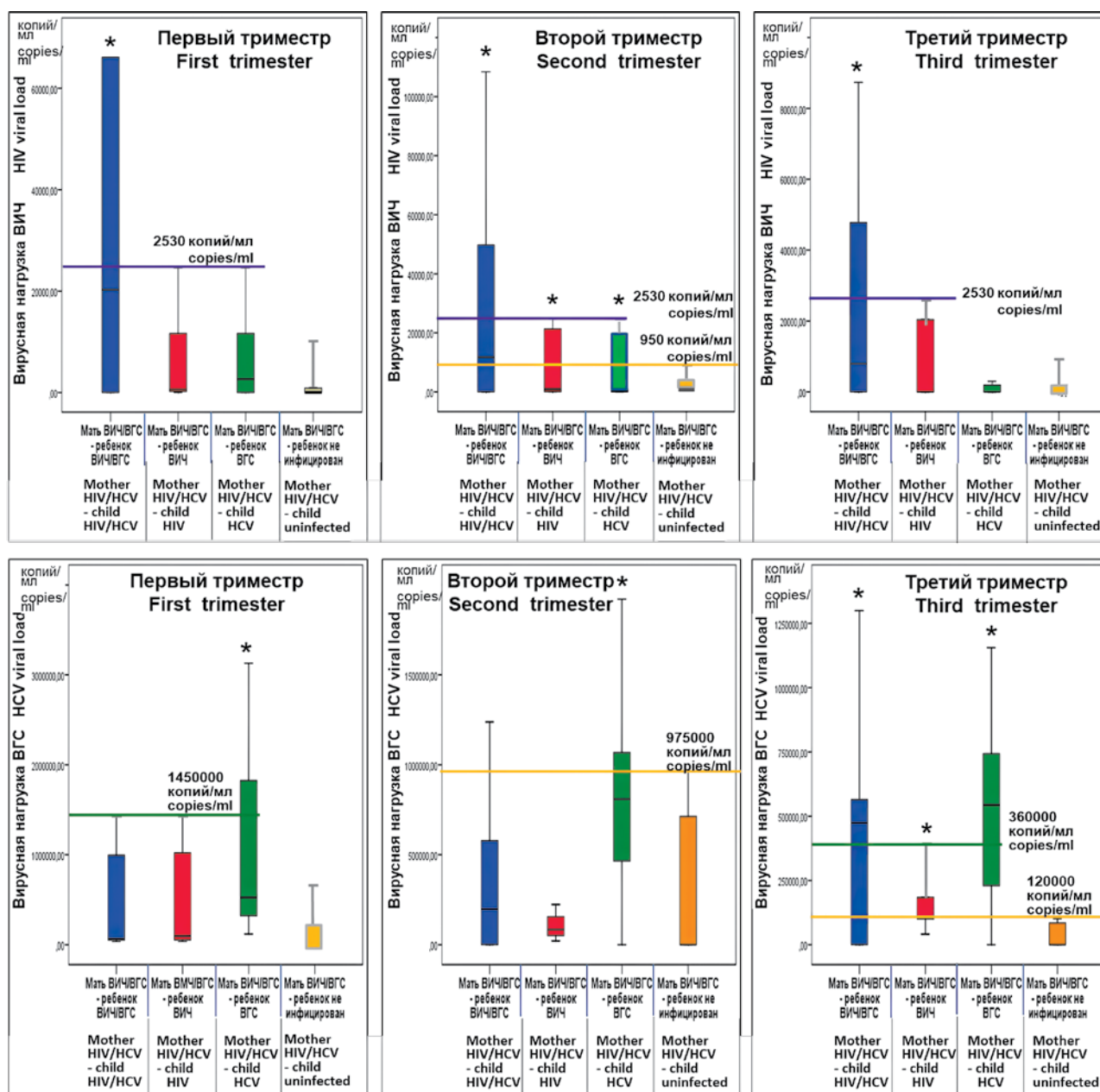


Рисунок 3. 95%-ные доверительные интервалы вирусной нагрузки ВИЧ (верхний ряд) и ВГС (нижний ряд) в разные trimestры беременности у женщин групп исследования (\* — статистическая значимость отличия от группы контроля 4)  
Figure 3. 95% confidence intervals of HIV (top row) and HCV (bottom row) viral loads in different pregnancy trimesters in women of the study groups (\* — statistical significance of the difference from control group 4)

исследования, в виде 95%-ных доверительных интервалов показателей представлены на рисунке 4.

Основной особенностью значения иммунологических сдвигов у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, в отношении способности спровоцировать внутриутробное инфицирование плода, является отсутствие межгрупповых различий по каждому показателю в первом триместре беременности.

Во втором триместре были зарегистрированы статистически значимые сдвиги со стороны всех трёх показателей. Так, отмечено снижение абсолютного числа

CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (Т-хелперов) ниже 290 клеток × 10<sup>9</sup>/л в группе 2, которое статистически значимо отличало эту группу с перинатальным инфицированием детей ВИЧ от группы 4 с отсутствием инфицирования. Указанное снижение отразилось и на статистически значимом падении величин иммунорегуляторных индексов ниже 0,27 в той же группе 2. В группе 3 (перинатальное инфицирование ребенка ВГС) во втором триместре беременности у женщин наблюдалось падение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) ниже 680 клеток × 10<sup>9</sup>/л.



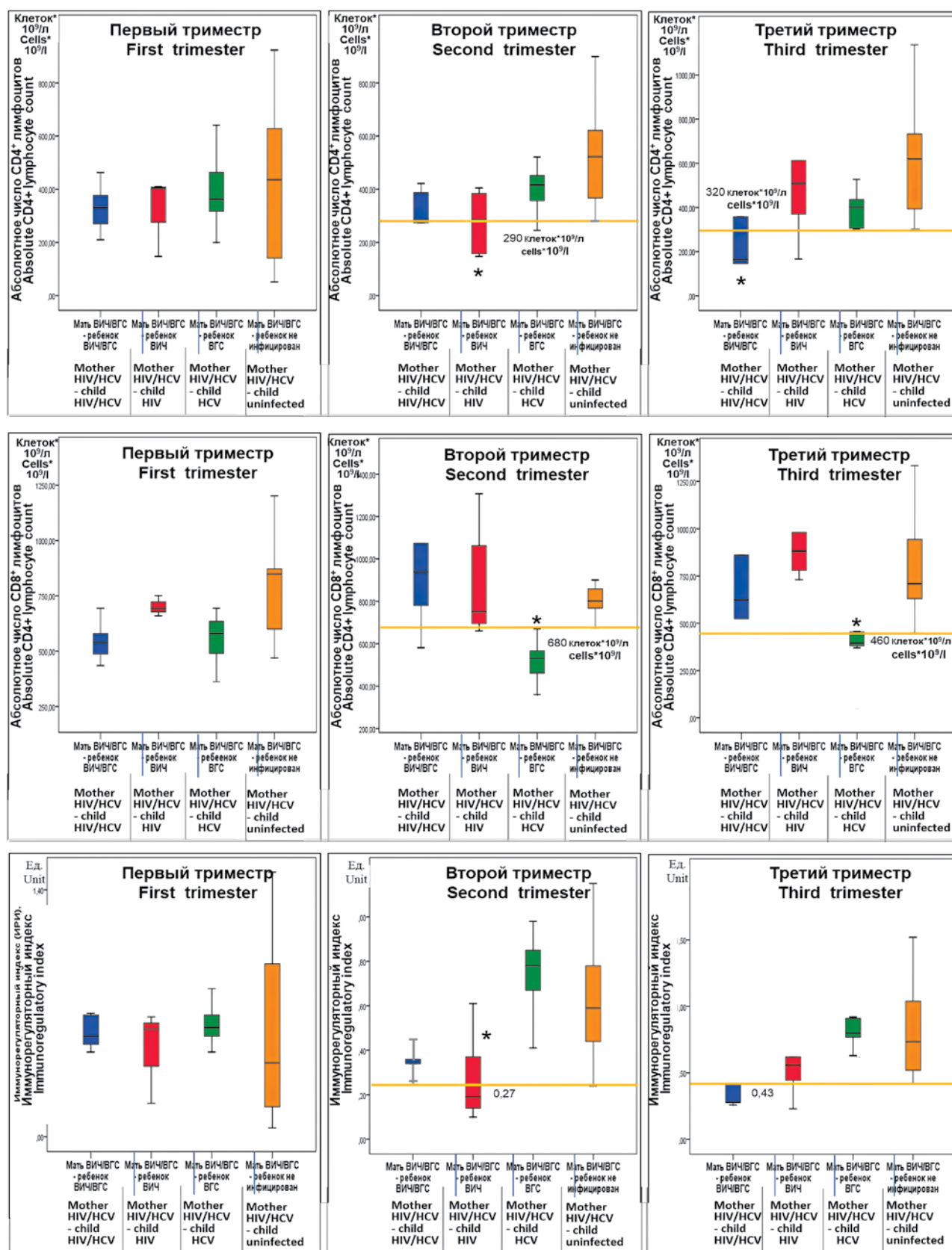


Рисунок 4. 95%-ные доверительные интервалы иммунологических показателей в разные триместры беременности у женщин групп исследования (\* — статистическая значимость отличия от группы контроля 4)

Figure 4. 95% confidence intervals of immunological parameters in different pregnancy trimesters in women of the study groups (\* — statistical significance of difference from control group 4)

В третьем триместре беременности иммунологические отклонения от контроля были несколько иными по изменениям в разных группах.  $CD3^+CD4^+$  Т-лимфоциты при значениях ниже  $320 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$ , как и иммунорегуляторный индекс ниже 0,43, соответствовали группе 1, в которой наблюдалось перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ/ВГС. Падение абсолютного числа  $CD3^+CD8^+$  цитотоксических Т-лимфоцитов ниже  $480 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$  регистрировалось в группе 3, в которой дети были инфицированы ВГС.

Таким образом, у матерей, коинфицированных ВИЧ/ВГС наблюдались различные изменения как вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, так и иммунологических показателей, которые значительно различались между собой в группах исследования и по-разному проявлялись по триместрам беременности.

Суммируя полученные данные можно предположить, что в перинатальном инфицировании ребенка имеет значение не только состояние организма матери, о чём свидетельствуют сдвиги со стороны иммунологических показателей, по-разному влияющие на характер инфицирования в разных группах, но и состояние интерфейса «мать-плод» (плаценты), как и, возможно, состояние организма плода, способных противодействовать переходу вирусных возбудителей от матери к плоду в соответствии с уровнем вирусной нагрузки разных возбудителей.

В соответствии с высказанными предположениями были проведены параллели между однонуклеотидными полиморфизмами генов ИФН $\gamma$  и NKG2D и установленными сдвигами со стороны вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в первом случае и иммунологическими показателями — во втором (рис. 5).



Рисунок 5. Соответствие полиморфизмов генов ИФН $\gamma$  у ребенка и NKG2D у матери вирусологическим и иммунологическим показателям беременных женщин  
Figure 5. Correspondence of polymorphisms in IFN- $\gamma$  gene in the child and NKG2D gene in the mother to the virological and immunological parameters of pregnant women

Как было показано выше, однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН $\gamma$  по аллельному варианту rs2430561, который рассматривался в контексте прогнозирования риска рождения инфицированного ребенка матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС, при определении у беременной женщины прогностического значения не имел. В то же время у ребенка наличие такого однонуклеотидного полиморфизма сочеталось с возможностью инфицирования. Как уже отмечено, прогностического значения этот факт не имел, поскольку определение этого признака во время беременности потребовало бы инвазивного вмешательства, что могло бы способствовать заражению плода. Однако, с точки зрения расшифровки механизма заражения ребенка от инфицированной матери, это представляет определённый интерес. Иммунологические показатели матери как фактор риска заражения в данном случае не рассматривались, поскольку клеточные элементы иммунных систем матери и плода функционируют отдельно и разграничены плацентарным барьером, хотя влияние иммунного фактора на вирусную нагрузку ВИЧ и ВГС, несомненно, сказывается, но опосредованно. С нашей точки зрения, исследование собственно вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови матери, учитывая способность этих вирусов к вертикальной передаче, в данном случае было целесообразно.

Как следует из рисунка 4, коинфицирование ребенка ВИЧ/ВГС при наличии у него генотипов ТТ и АТ аллели rs2430561 гена ИФН $\gamma$  становилось высоко вероятным, если у матери, коинфицированной ВИЧ/ВГС, вирусная нагрузка ВИЧ на протяжении всей беременности составляла не менее 2530 копий/мл, вирусная нагрузка ВГС в первом триместре превышала 1450000 копий/мл, а в третьем триместре была более 120000 копий/мл.

Риск инфицирования ребенка ВИЧ при наличии того же варианта однонуклеотидного полиморфизма ассоциировался с другими условиями: вирусная нагрузка ВИЧ у матери более 950 копий/мл во втором триместре беременности и вирусная нагрузка ВГС более 120000 копий/мл в третьем триместре. В этой ситуации интересным является факт, что для инфицирования ВИЧ требовалась не только определенная нагрузка этого вируса в крови матери во второй трети развития гестационного процесса, но и определенный уровень присутствия в крови коинфицирующего вируса гепатита С на более поздних этапах беременности.

Риск инфицирования ВГС при наличии у ребенка генотипов ТТ и АТ аллели rs2430561 гена ИФН $\gamma$  в наших исследованиях был отмечен на фоне вирусной нагрузки ВИЧ выше 950 копий/мл во втором триместре, а также вирусной нагрузки ВГС выше 975000 копий/мл во втором триместре и выше 360000 копий/мл в третьем триместре.

Что касается прогностического значения однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D, то в случае его подтверждения на уровне популяционных исследований эти данные заслуживают широкого внедрения в клиническую практику, поскольку регистрация у женщины репродуктивного возраста с коинфекцией ВИЧ/ВГС генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D, позволяет отнести её в группу риска по возможности инфицирования ребенка либо ВИЧ, либо ВИЧ/ВГС. Иммунологическими признаками риска

в данном случае служат абсолютное число CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, а также величина ИРИ в крови беременной женщины. Так, число CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов меньше 290 клеток\*10<sup>9</sup>/л и ИРИ менее 0,27 во втором триместре беременности создают угрозу инфицирования ребенка ВИЧ, а число CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов меньше 320 клеток\*10<sup>9</sup>/л и ИРИ менее 0,43 в третьем триместре — вероятность инфицирования ребенка ВИЧ/ВГС. Полученные данные оригинальны и перспективны с позиций определения указанной группы риска не только в ходе беременности, но и на этапе её планирования только по результатам определения однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о прогностическом значении однонуклеотидных полиморфизмов гена NKG2D, отражающего отчасти состояние процессов активации натуральных киллеров в организме беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС. В результате удалось подтвердить рабочую гипотезу, что по состоянию этой важной популяции лимфоцитов врождённого иммунитета, играющих значительную роль в формировании плаценты как интерфейса в системе «мать-плод», можно косвенно судить о состоянии барьера для проникновения вирусных возбудителей в организм ребенка. Кроме этого, было показано значение для инфицирования ребенка вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, а также степень падения числа CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов как клеток, преимущественно поражаемых ВИЧ, в крови беременной женщины.

Целый ряд из отмеченных феноменов нуждается в интерпретации, что сделать на основе имеющихся в литературе противоречивых данных не совсем просто. Особенно это касается фактов инфицирования ребенка ВИЧ или ВГС на фоне роста вирусной нагрузки не одного из этих вирусов, а одновременно обоих возбудителей.

В современной литературе имеются сведения о том, что ВИЧ в значительной степени увеличивает скорость вертикальной передачи ВГС. Доказательства влияния ВГС на прогрессирование ВИЧ-инфекции менее убедительны: есть ссылки на ряд исследований, показывающих, что коинфекция ВГС снижает эффективность комбинированной антиретровирусной терапии [25]. Поскольку в нашем случае беременные женщины получали антиретровирусную терапию, это может быть одним из объяснений установленному факту инфицирования ребенка ВИЧ при повышенной вирусной нагрузке ВГС.

Что касается необходимости повышения вирусной нагрузки ВИЧ, наряду с ВГС, при инфицировании ребенка последним патогеном, то есть сведения, противоречащие этому факту, о том, что риск вертикальной передачи ВГС был связан с высоким уровнем РНК ВГС у матери, но не с нагрузкой ВИЧ [26]. Наряду с этим есть данные, что частота передачи вируса гепатита С от женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС снижается при хорошем контроле вирусной нагрузки ВИЧ [27]. Все эти сведения были получены исследователями без учёта наличия полиморфизма гена ИФН $\gamma$  у инфицированных детей, что лишний раз доказывает значение установленного нами факта и перспективность его дальнейшего изучения.

Данные по прогностическому значению полиморфизма гена NKG2D у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, с перспективой инфицирования ребенка имеют большую определенность, особенно по части выявленного соответствия этого полиморфизма степени снижения содержания в крови CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. В литературе есть сведения по значению падения числа этих клеток (ниже 350) для вертикальной передачи возбудителя [28, 29]. Дискуссионным является вопрос о том, почему при наличии у беременной женщины с коинфекцией ВИЧ/ВГС этого полиморфизма регистрируется инфицирование ребенка ВИЧ/ВГС или только ВИЧ, но не ВГС. В то же время при анализе иммунологических данных вне их связи с полиморфизмом гена NKG2D, было отмечено что инфицирование ребенка ВГС возможно при условии снижения в организме беременной женщины цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>). В доступной литературе мы не нашли сведений, объясняющих этот феномен. Можно предположить, что контроль ВГС могут осуществлять как ЦТЛ, осуществляющие противовирусный адаптивный иммунный ответ, так и натуральные киллеры как клетки врожденного иммунитета. Падение числа или функциональной активности одной из этих клеточных категорий нарушает их соотношение, что проявляется падением контроля над репродукцией ВГС.

#### Выводы

1. Определение однонуклеотидного полиморфизма гена ИФН $\gamma$  по аллельному варианту rs2430561 у беременной женщины прогностического значения не имеет.
2. Однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН $\gamma$  по аллельному варианту rs2430561 при регистрации генотипов

ТТ и АТ у ребенка сочетается с вероятностью его инфицирования: (1) ВИЧ/ВГС, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери на протяжении всей беременности составляет не менее 2530 копий/мл, вирусная нагрузка ВГС в первом триместре превышает 1450000 копий/мл, а в третьем триместре — более 120000 копий/мл; (2) ВИЧ, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери более 950 копий/мл во втором триместре беременности, а вирусная нагрузка ВГС более 120000 копий/мл в третьем триместре; (3) ВГС, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери выше 950 копий/мл во втором триместре, а вирусная нагрузка ВГС выше 975000 копий/мл во втором триместре и выше 360000 копий/мл в третьем триместре.

3. Регистрация у беременной женщины генотипов АА и АТ однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D позволяет отнести её в группу риска по возможности инфицирования ребенка либо ВИЧ, либо ВИЧ/ВГС.

4. Регистрация у беременной женщины генотипов АА и АТ однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D сопряжена с внутриутробным инфицированием ребенка: (1) ВИЧ, если абсолютное число CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов у матери меньше 290 клеток\*10<sup>9</sup>/л, а иммунорегуляторный индекс — менее 0,27 во втором триместре беременности; (2) ВИЧ/ВГС, если абсолютное число CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов у матери меньше 320 клеток\*10<sup>9</sup>/л, а иммунорегуляторный индекс — менее 0,43 в третьем триместре беременности.

5. Наличие полиморфизма генов ИФН $\gamma$  и NKG2D влияет на механизмы развития иммунного ответа и уровень вирусной нагрузки при коинфекции ВИЧ и ВГС у беременной женщины, что определяет риск перинатального инфицирования ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abiodun OE, Adebimpe O, Ndako JA, Oludoun O, Aladeitan B, Adeniyi M. Mathematical modeling of HIV-HCV co-infection model: Impact of parameters on reproduction number. *F1000Res*. 2022;11:1153. <https://doi.org/10.12688/f1000research.124555.2>
2. Ястребова Е.Б., Гутова Л.В. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(4):94. Yastrebova E.B., Gutova L.V. Children born with HIV: developmental problems and opportunities for a healthy life. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(4):94. (In Russ.)
3. Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, et al. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. *Infection*. 2016;44(2):235-42. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0852-0>
4. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797-808. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)
5. Cimpoca B, Panaitescu AM, Gica N, Veduta A, Ciobanu A. Risk of vertical transmission of chronic viral infections after invasive prenatal procedures. *Ginekol Pol*. 2022. Epub ahead of print. PMID: 35072256. <https://doi.org/10.5603/GPa2021.0196>
6. Dieye NL, Varol M, Zorich SC, Millen AE, Yu KOA, Gómez-Duarte OG. Retrospective analysis of vertical Hepatitis C exposure and infection in children in Western New York. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02871-8>
7. Обоскалова Т.А., Прохорова О.В., Воронцова А.В. *ВИЧ-инфекция и беременность: учебное пособие*. Екатеринбург: УГМУ; 2019. Oboskalova T.A., Prokhorova O.V., Vorontsova A.V. *HIV infection and pregnancy: a textbook*. Ekaterinburg: USMU; 2019. (in Russ.)
8. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., и др. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(4):7-16. Niauri D.A., Kolobov A.V., Tsinerling V.A., Gzgzyan A.M., Dzhemlikhanova L.K., et al. The placenta as the epidemic factor of vertical HIV transmission risk in conditions of comorbidity. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(4):7-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-4-7-16>
9. Milligan C, Slyker JA, Overbaugh J. The Role of Immune Responses in HIV Mother-to-Child Transmission. *Adv Virus Res*. 2018;100:19-40. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.10.001>
10. Stuart JD, Salinas E, Grakoui A. Immune system control of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Virol*. 2021;46:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.10.002>

11. Blackard JT, Sherman KE. Drugs of Abuse and Their Impact on Viral Pathogenesis. *Viruses*. 2021;13(12):2387. <https://doi.org/10.3390/v13122387>
12. Vacca P, Vitale C, Munari E, Cassatella MA, Mingari MC, Moretta L. Human Innate Lymphoid Cells: Their Functional and Cellular Interactions in Decidua. *Front Immunol*. 2018;9:1897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01897>
13. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347-353. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6>
14. Zhang L, Wang HR, Shao YZ, Yan M, Fu T, et al. [Effect of IFN-γ and IL-12 expressions on intrauterine transmission in HBsAg-positive parturients in late pregnancy]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019;40(9):1077-1083. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.011>
15. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, et al. Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*. 2018;48(5):951-962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
16. Хаматова А.А., Чеботарева Т.А., Балмасова И.П. Ткане-резидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке. *Иммунология*. 2021;42(5):574-580. Khamatova A.A., Chebotareva T.A., Balmasova I.P. Tissue-resident natural killer cells: features of functioning in the uterus and decidual membrane. *Immunologiya*. 2021;42(5):574-80. (in Russian) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-580>
17. Mariaselvam CM, Tamouza R, Krishnamoorthy R, Charon D, Misra DP, et al. Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(3):369-375. <https://doi.org/10.1111/cei.12891>
18. Ma J, Guo X, Wu X, Li J, Zhu X, et al. Association of NKG2D genetic polymorphism with susceptibility to chronic hepatitis B in a Han Chinese population. *J Med Virol*. 2010;82(9):1501-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.21855>
19. Schena FP, Cerullo G, Torres DD, Scolari F, Foramitti M, et al. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: a family-based association study. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(4):488-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201591>
20. Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Hum Immunol*. 2000;61(9):863-6. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(00\)00167-1](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(00)00167-1)
21. Sarangi S, Nahak SK, Padhi S, Pradhan B, Nayak N, et al. Interferon-gamma (IFN-γ) intronic variant (rs2430561) is a risk factor for systemic lupus erythematosus: Observation from a meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(2):284-294. <https://doi.org/10.1177/09612033221146700>
22. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Jawed A, Wahid M, et al. IFN-γ +874 A>T (rs2430561) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;17(1):177-188. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88481>
23. Dondeti MF, Abdelkhalek MS, El-Din Elezawy HM, Alsanie WF, Raafat BM, et al. Association between interferon-gamma (IFN-γ) gene polymorphisms (+874A/T and +2109A/G), and susceptibility to hepatitis B viral infection (HBV). *J Appl Biomed*. 2022;20(1):37-43. <https://doi.org/10.32725/jab.2022.001>
24. Borekci G, Cetinkaya A, Kandemir Ö, Bekalp Yilmaz İ, Oreki-ci Temel G, Aras N. TNF-α, IL-12A, IL-12B ve IFN-γ Gen Polimorfizmleri ile Kronik Hepatit C Arasındaki İlişkinin Araştırılması [Investigation of the Relationship Between TNF-α, IL-12A, IL-12B and IFN-γ Gene Polymorphisms and Chronic Hepatitis C]. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(2):279-290. (In Turkish). <https://doi.org/10.5578/mb.69332>
25. Puoti M, Prestini K, Putzolu V, Zanini B, Baiguera C, et al. HIV/HCV co-infection: natural history. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2003;17(2):144-6. PMID: 14518713.
26. Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Sirirungsi W, Decker L, Khamduang W, et al. Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2010;14(7):e602-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.09.002>
27. Checa Cabot CA, Stoszek SK, Quarleri J, Losso MH, Ivalo S, et al. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(2):126-35. <https://doi.org/10.1093/jpids/pis091>
28. Wu M, Yan Y, Zou S, Wu S, Feng L, et al. Adverse pregnancy outcomes among pregnant women living with HIV in Hubei province, China: prevalence and risk factors. *AIDS Care*. 2023;35(3):351-358. <https://doi.org/10.1080/09540121.2022.2039358>
29. Tariku MK. Determinants of mother to child HIV transmission (HIV MTCT); a case control study in governmental health centers of East Gojjam Zone, Northwest Ethiopia, 2019. *Reprod Health*. 2022;19(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01501-y>



#### Информация об авторах

**Агунда Ахсарбековна Хаматова**, врач-педиатр амбулаторно-поликлинического педиатрического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; khamatova\_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

**Ирина Петровна Балмасова**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медицинского стоматологического института Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; iri.balm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

**Чеботарева Татьяна Александровна**, д.м.н. профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; t\_sheina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Д.С. Тихомирову и доктору медицинских наук Т.А.Туполевой за помощь в исследовании однонуклеотидных полиморфизмов генов при подготовке материалов для статьи.

#### Вклад авторов

А.А. Хаматова — получение и анализ данных;  
И.П. Балмасова — обзор публикаций по теме, написание текста рукописи;  
Т.А. Чеботарева — разработка дизайна исследования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Agunda A. Khamatova**, pediatrician of the outpatient pediatric department of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Control of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; khamatova\_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

**Irina P. Balmasova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the Laboratory of Molecular Biological Research of the Research Medical Dental Institute, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; iri.balm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

**Tatyana A. Chebotareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of Pediatric Infectious Diseases Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; t\_sheina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

**Acknowledgements.** The authors are grateful to Ivan I. Ivanov for help in the data's statistical processing during writing an article (optional section).

#### Authors contribution

A.A. Khamatova — obtaining and analysis of the data;  
I.P. Balmasova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;  
T.A. Chebotareva — research design development.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 15.09.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 01.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.10.2023