



ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Д.А. Вербенко¹, В.А. Беляев¹, А.Е. Панова¹, М.А. Вашукова^{2,3}, А.В. Семенов¹

¹Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирум», Екатеринбург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Peculiarities of genetic regulation of human susceptibility to viral infections

D.A. Verbenko¹, V.A. Belyaev¹, A.E. Panova¹, M.A. Vashukova^{2,3}, A.V. Semenov¹

¹Federal Research Institute of Viral Infections 'Virom', Ekaterinburg, Russia

²National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

³Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Функционирование генома человека играет роль в обеспечении защиты организма от вирусной инвазии. Восприимчивость организма к различным вирусным заболеваниям обусловлена не только особенностями работы систем врожденного и адаптивного иммунитета, но также индивидуальными различиями геномов. Мутации в области гена FUT2 могут оказывать протективный эффект в отношении норовирусных гастроэнтеритов, однако при этом повышают риск развития и осложненного течения других заболеваний. Молекулярный механизм взаимодействия генов семейства OAS с системой врожденного иммунитета, а также особенности нормального полиморфизма генома влияют на развитие и благоприятный исход вирусных заболеваний.

Анализ источников информации взаимосвязи геномных процессов с течением и исходом вирусных заболеваний, отдельных аспектов влияния особенностей заболеваний на эти процессы проведен на июль 2025 г. по основным поисковым электронным базам данных, включая PubMed, Scopus, eLIBRARY и Google Scholar, по следующим ключевым словам: FUT, OAS, HDAC, epigenetics, immune resistance, viral diseases, host immunity.

Представлены некоторые механизмы влияния эпигенетических процессов на характер течения заболеваний, а также на возможности их терапевтической коррекции. Исследование фундаментальных аспектов влияния механизмов генетического контроля на восприимчивость к вирусным инфекциям позволит сформировать новые представления о группах риска, механизмах профилактики и лечения заболеваний.

Ключевые слова: геном, вирусная инвазия, эпигенетика, олигоаденилатсинтаза, фукозилтрансфераза, резистентность.

Abstract

The functioning of the human genome plays a role in protecting the body from viral invasion. The body's susceptibility to various viral diseases is determined not only by the functioning of the innate and adaptive immune systems but also by individual genomic differences. Mutations in the FUT2 gene region can exert a protective effect against norovirus gastroenteritis, but also increase the risk of developing and complicating other diseases. The molecular mechanism of interaction between OAS family genes and the innate immune system, as well as the characteristics of normal genomic polymorphism, influence the development and favorable outcome of viral diseases.

An analysis of information sources on the relationship between genomic processes and the course and outcome of viral diseases, as well as individual aspects of the influence of disease characteristics on these processes, was conducted as of July 2025. The following keywords were used in key electronic databases, including PubMed, Scopus, eLIBRARY, and Google Scholar: FUT, OAS, HDAC, epigenetics, immune resistance, viral diseases, and host immunity.

Several mechanisms of the influence of epigenetic processes on the course of diseases, as well as the possibilities for their therapeutic correction, are presented. Research into the fundamental aspects of the influence of genetic control mechanisms on susceptibility to viral infections will allow for new understanding of risk groups and mechanisms for disease prevention and treatment.

Key words: genome, viral invasion, epigenetics, oligoadenylate synthase, fucosyltransferase, resistance.

Введение

В современной структуре инфекционной заболеваемости преобладают вирусные патологии. В основном такая особенность объясняется urba-

низацией, с одной стороны, приводящей к повышению плотности населения, с другой — обеспечивающей санитарное благополучие с возможностью применения антибиотиков для лечения паци-

ентов с бактериальными заболеваниями. Данные факторы уменьшают вклад бактериальных инфекций в структуру заболеваемости, при этом плотность населения создает благоприятные условия для циркуляции возбудителей вирусных инфекций в популяции.

Вариабельность иммунной реакции, возникающей в ответ на развитие инфекционного заболевания, зависит не только от природы патогена, но во многом определяется генетическими особенностями хозяина. Например, клинически значимые мутации генов иммунной системы зачастую ассоциированы с развитием тяжелых форм заболеваний. Отдельные варианты нормального полиморфизма могут как повышать, так и снижать шансы пациента на разрешение заболевания без осложнений.

Некоторые мутации генома хозяина препятствуют вирусной инвазии и могут осложнить воспроизведение вируса в организме носителя, таким образом делая его отчасти или даже полностью резистентным к данной инфекции.

В качестве примеров генетической регуляции резистентности человека к определенным вирусам можно рассматривать мутации генов фукозилтрансферазы *FUT*, фенотипически реализующиеся в невозможности адсорбции кишечных вирусов на поверхности энтероцитов, функционирование генов семейства олигоаденилатсинтазы *OAS*, усиливающее эффективность иммунного ответа при вирусной инвазии, а также эпигенетические факторы, модифицирующие геном при инфекционном процессе.

Гены семейства *FUT* и резистентность к энтеральным вирусам

Фукозилирование является фундаментальным процессом поддержания функционирования клеток и биологических процессов у всех животных, нарушение которого приводит к наследственным заболеваниям. При этом нарушения в клеточном синтезе фукозы или в механизмах, обеспечивающих ее передачу другим молекулам, встречаются редко [1]. У человека семейство генов *FUT*, кодирующих фукозилтрансферазы, отвечающие за клеточный транспорт моносахарида фукозы, включает в себя 13 генов. Эти ферменты локализованы в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и на мембранах некоторых клеток.

Антигены группы крови HBGA представляют собой гликаны, определяющие секреторный фенотип и группу крови человека по системам АВН и Lewis (рис. 1). Фукозилтрансфераза взаимодействует с А-, В- и Н-антигенами, которые являются α -1,2-связанными гликан-содержащими фукозами, находящимися в гликопротеидах эритроцитов и гликолипидах. Секреторно-положительный фенотип (Se) определяется экспрессией функцио-

нального гена *FUT2*, продукт которого катализирует присоединение α -фукозы (SeFuc) к β -галактозе (β Gal) дисахаридного предшественника с образованием секреторного эпитопа или HBGA Н-типа. HBGA Н-тип, в свою очередь, может быть дополнительно модифицирован антигенами А или В путем добавления N-ацетилгалактозамина (GalNAc) к предшественнику β Gal с образованием HBGA А- или В-типа [2]. Льюис-положительный статус [3] определяется активностью фермента *FUT3*, который добавляет α -фукозу к N-ацетилглюкозамину дисахарида-предшественника с образованием эпитопа Льюиса. Таким образом, последовательное добавление углеводных фрагментов ферментами *FUT2* и *FUT3* вместе с антигенами А и В приводит к образованию секреторных или несекреторных антигенов Льюиса, то есть АВН в семействе HBGA [4].

Экспрессия генов *FUT* является тканеспецифичной. Почти у 20% населения отсутствуют антигены АВН на поверхности слизистой оболочки или в выделениях из-за наличия нефункциональной фукозилтрансферазы *FUT2* (несекреторный фенотип). Люди с нефункциональными аллелями *FUT2*, также называемые «несекреторами», не способны секретировать антигены АВН в жидкостях организма, таких как слезы, слюна и слизистые оболочки, при этом антиген Н присутствует на поверхности эритроцитов благодаря наличию как минимум 1 функционального гена *FUT1*. Существует мнение, что отсутствие антигенов HBGA на поверхности слизистых оболочек, не являющихся секреторирующими, влияет на прикрепление вирусов и их последующее проникновение в клетки хозяина [5–7]. Отсутствие данных рецепторов на поверхности цитоплазмы клеток-мишеней затрудняет процесс проникновения вирионов.

Норовирусы представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства *Caliciviridae*. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Вызывают острые гастроэнтериты [6]. Норовирусы являются причиной около 20% всех случаев гастроэнтеритов в мире у приблизительно 700 млн человек. При этом летальность вируса достигает 0,03%, т.е. около 200 000 смертей в год происходит вследствие заражения норовирусами. Наибольшую опасность норовирусные инфекции представляют для детей грудного и дошкольного возраста. Эффективной вакцины для профилактики норовирусной инфекции на данный момент не разработано [7].

Ген *FUT2*, расположенный в 13 регионе длинного плеча 19 хромосомы (19q13.3), кодирует фермент галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансферазу 2, который, в свою очередь, входит в состав антигена групп крови (HBGA), используемого норовирусом в качестве рецептора проникновения в клетки хо-

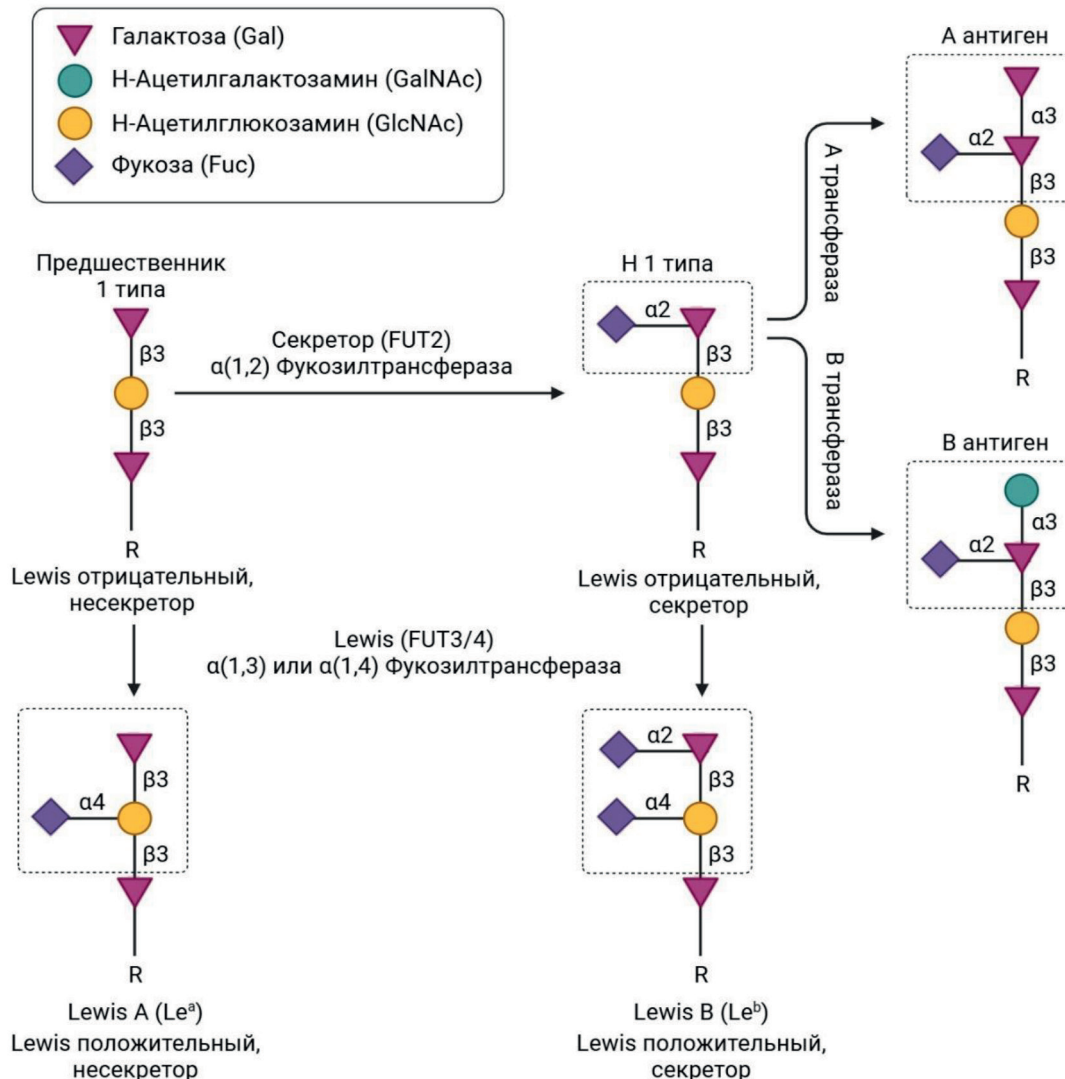


Рис. 1. Биосинтез антигена Льюиса (HGBA) I типа: прекурсор 1 типа содержит сахара Gal и GlcNAc, соединенные β 1-3 связью. Биосинтез H-типа I HGBA включает присоединение остатка фукозы в α 1,2 положение терминальной галактозы предшественника типа I ферментом *FUT2* (секреторный ген). Модификация H антигена A- и B-гликозилтрансферазами приводит к образованию A- или B-антигенов соответственно. Антиген Льюиса Lea синтезируется присоединением остатка фукозы к α 1,3 либо α 1,4 положению терминальной GlcNAc прекурсора I типа ферментами *FUT-3/4* (Lewis gene). Присоединение остатка фукозы этими ферментами к области α 1,3 или α 1,4 HGBA H-антигена приводит к образованию Leb. Индивиды с нефункциональным *FUT2* не обладают возможностью присоединения фукозы к положению α 1,2, таким образом представляя собой несекреторный фенотип

заяна. Кодирующая последовательность *FUT2* не прерывается интроном и локализована исключительно во втором экзоне, который кодирует белок, состоящий из 343 аминокислот, что позволяет легко определять гаплотипы SNP кодирующей области [8]. Несекреторный фенотип *FUT2* возникает при наличии нонсенс-мутаций [9] или Alu-инсерции в области гена [10]. Soejima et al. показано, что нонсенс-мутация G⁴²⁸A в 2 гомологичных аллелях гена *FUT2* приводит к образованию стоп-кодона в 143 аминокислотной позиции и проявлению несекреторного фенотипа (Se) [11]. Недавно Iqbal et al. провели биоинформатический анализ

5306 известных SNP гена *FUT2* с целью поиска нонсенс-мутаций, которые могут быть связаны с чувствительностью к норовирусу и изменениями кишечной микробиоты. Оказалось, что 2 выявленные несинонимичные замены нуклеотидов G149S (rs200543547) и V196G (rs367923363) существенно меняют конформацию белка FUT2, что вызывает изменения во взаимодействии с капсидным белком VP1 норовируса [12].

Показано, что мутации в генах *FUT* могут быть связаны с естественной невосприимчивостью к заражению норовирусной инфекцией [3, 6]. Индивиды с несекреторным фенотипом полностью

невосприимчивы к норовирусам типа GII.4, вызывающего около 50% вспышек вирусных гастроэнтеритов [13–15]. В то же время несекреторы могут иметь повышенную резистентность к норовирусам типа GII.3, однако выводы таких исследований неоднозначны [7].

Стоит отметить, что носители группы крови В более подвержены заражению норовирусами. Несекреторы с данной группой крови имеют лишь частичную резистентность к заболеванию [16]. Несекреторный фенотип встречается с частотой около 4–6% в популяциях европеоидов. Известны африканские и латиноамериканские популяции с 30% частотой несекреторного фенотипа. Миссенс-мутация A³⁸⁵T гена *FUT 2* изменяет аминокислотный состав белка в кодоне 129, что приводит к проявлению несекреторного фенотипа у жителей Юго-Восточной Азии [17].

Несекреторный фенотип может защищать хозяина не только от норовирусной, но и от ротавирусной инфекции, которая также вызывает острый гастроэнтерит. Ротавирусы так же, как и норовирусы, используют рецепторы энтероцитов для проникновения в клетку [18]. Несекреторы реже поражаются как норовирусами, так и ротавирусами с генотипами P8 и P4. Такие геноварианты ротавирусов вызывают приблизительно 80% ротавирусных гастроэнтеритов. Эти вирусы, так же, как и норовирусы, используют Н-антиген для инвазии в клетку, что объясняет резистентность несекреторов [19].

Исследование влияния антигенных статусов детей и матерей на восприимчивость детей к кишечным инфекциям показало, что дети матерей-секреторов *FUT2* на 38% чаще страдали от диарей различной инфекционной этиологии, при этом первая диарея у этих детей происходила раньше, чем у детей из контрольной группы. Положительный секреторный статус детей по *FUT2* и *FUT3*, наоборот, снижал риск диарей на 29% и 27% соответственно [16].

В то время как некоторые мутации гена *FUT* полностью или частично защищают организм хозяина от вирусной инвазии норовирусов, такие мутации могут быть ассоциированы с развитием тяжелых заболеваний [8]. По данным Giampaoli et al., несекреторный фенотип может быть ассоциирован с повышенным риском диабета 1 типа. Вероятно, это связано с изменениями состава микробиоты, гликановых профилей и усилением аутоиммунных воспалительных реакций [17].

В метаанализе Zhernakova et al. показано, что генетические факторы человека влияют на состав и активность кишечного микробиома. Например, число *Faecalibacterium prausnitzii* с сегментом структурной изменчивости кластера генов утилизации N-ацетилгалактозамина (GalNAc)

выше в организме секреторов А-антигена крови, определяемого ABO и *FUT2*. GalNAc может использоваться в качестве единственного источника углеводов для штаммов *F. prausnitzii*, которые участвуют в метаболизме GalNAc. Гены утилизации GalNAc также связаны с кардиометаболическим здоровьем хозяина, особенно у людей с мукозальным А-антигеном [20].

Поскольку адгезия *H. pylori* к эпителию желудка связана с фукозилированными гликанами, мутации генов *FUT* могут быть связаны с хеликобактериозами. Fan et al. выяснили, что высокие уровни 1-, 2-связанной фукозы, синтезируемого *FUT1* и *FUT2* могут играть роль на предварительной стадии заражения *H. pylori*. Так, экспрессия *FUT2* была выше в клетках GES-1 (человеческие клетки эпителия желудка), инфицированных *H. pylori*, с более высоким кратным изменением уровней лектина BC2LCN, специфичного для 1-2 связанной фукозы уже через 4 ч [21].

Существует любопытное исследование Li et al., в котором доказано, что высокая экспрессия гена *POFUT1* (пептид-о-фукозилтрансфераза) при гепатоцеллюлярной карциноме повышает резистентность опухолевых клеток к иммунотерапии, что ухудшает прогноз. Ингибирование экспрессии *POFUT1* при гепатоцеллюлярной карциноме может действовать синергетически с анти-PD-1 терапией, повышая её эффективность [22].

POFUT1 (другое наименование *FUT12*) – белок, участвующий в транспорте фукозы и отвечающий за фукозилирование EGF-подобных доменов, играет ключевую роль в модификации рецепторов Notch. Известно, что этот белок усиленно экспрессируется в раковых клетках и способствует прогрессированию опухоли. Точный механизм его патологического действия на данный момент не изучен, однако установлено, что он повышает концентрацию и стабильность PD-L1, подавляя TRIM21-опосредованное убиквитинирование. Это означает, что мутации, приводящие к повышенной активности *POFUT1*, могут являться маркерами повышенного риска развития онкологических заболеваний, а также открывают возможности детального изучения механизма ускользания опухолей от иммунного надзора.

Ahluwalia et al. изучали влияние мутаций *FUT2*, приводящих к эпистазу ABO, и пришли к выводу о связи данных мутаций с повышенным риском развития астмы и острых респираторных заболеваний. Статус секретора увеличивает риск ранней детской астмы в 1,56 раза из-за наличия антигенов А и/или В. При этом эпистаз *FUT2*–ABO увеличивает риск заражения *S. pneumoniae* до 2,7 раза [23].

Представленные сведения отражают перспективы исследования изменчивости генов семейства

FUT в качестве молекулярных маркеров неблагоприятного состояния популяционного здоровья населения.

Гены семейства OAS как факторы исхода вирусных инфекций

Система интерферонов является основным механизмом запуска противовирусных реакций организма: ряд генов, стимулируемых интерфероном, обладают нуклеазной активностью (рис. 2). Среди них РНКазы L, индуцируемая интерфероном, которая расщепляет широкий спектр двухцепочечной РНК без видимого различия между вирусными и клеточными нуклеиновыми кислотами [24]. Однако некоторые сообщения указывают на частичную селективность РНКазы L по отношению к вирусным нуклеиновым кислотам. Во-первых, клеточным РНК, особенно тРНК и рРНК, присуща микровариабельность внутреннего нуклеотидного состава, что снижает сродство РНКазы L. Во-вторых, РНКазы L более аффинны к последовательностям UU или UA в качестве сайтов расщепления, а такие последовательности встречаются в кодонах млекопитающих нечасто. Одним из базовых процессов врожденного иммунитета является механизм воздействия белков семейства OAS на нуклеиновые кислоты вирусов посредством активации РНКазы L.

Другим примером нуклеазы, индуцируемой интерфероном, является противовирусный белок цинковых пальцев (ZAP), который обладает способностью специфически воздействовать на РНК, несущие элементы ответа ZAP, через свой домен, при этом элементы ответа ZAP обычно встречаются во многих вирусах. При связывании с РНК ZAP задействует весь механизм распада РНК, включая экзосомный комплекс, деаденилазу PARN и расщепляющие ферменты DCP1 и DCP2. Однако этот механизм все еще полностью не изучен, и неясно, связано ли ZAP-зависимое ограничение роста вируса с деградацией вирусных РНК или с каким-либо другим потенциальным механизмом [25, 26].

Белки OAS1, OAS2 и OAS3, кодируемые одноименными генами, присутствуют в клетке в форме мономеров [27]. Появление вирусной РНК способствует активации ферментов, которые используют в качестве субстрата АТФ и катализируют полимеризацию АМФ с образованием 2'-5'-олигоаденилатов (рис. 3). Олигоаденилаты взаимодействуют с латентной эндорибонуклеазой L, вызывая димеризацию и активацию фермента, что приводит к деградации как клеточной, так и вирусной РНК и, следовательно, к подавлению размножения вируса. Каждый из генов этого семейства направлен на противовирусный ответ по отношению к опре-

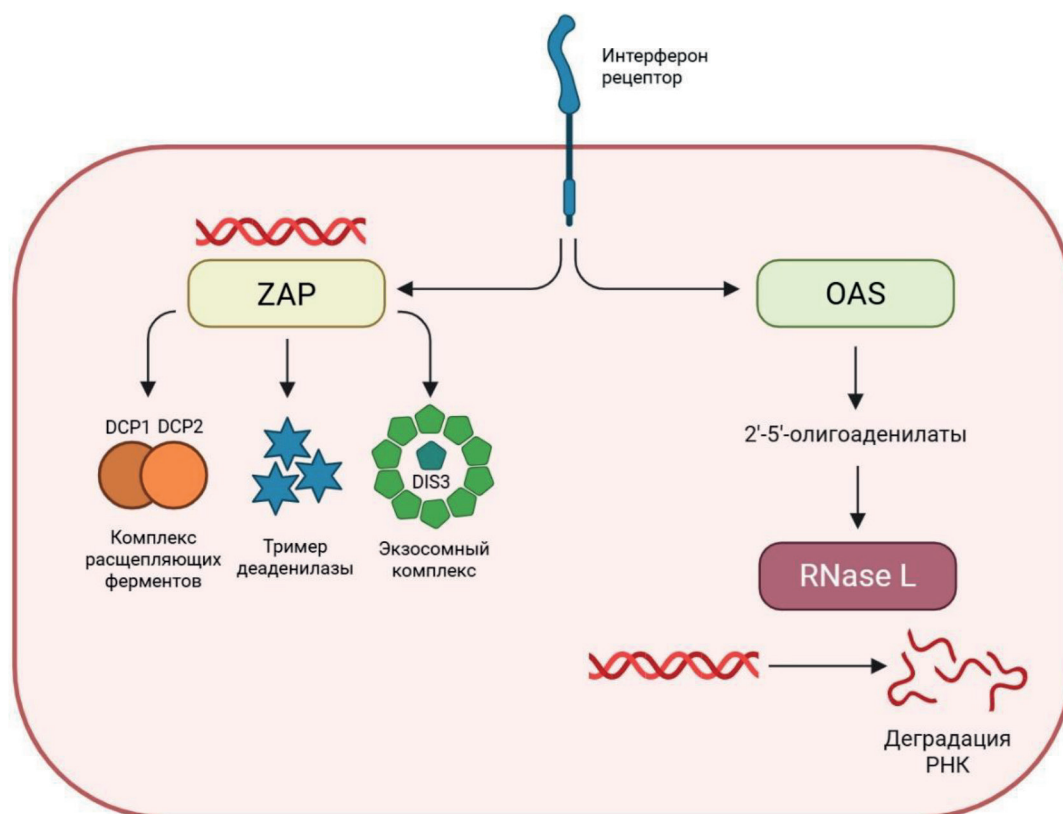


Рис. 2. Механизмы деградации нуклеиновых кислот, индуцируемые интерфероном

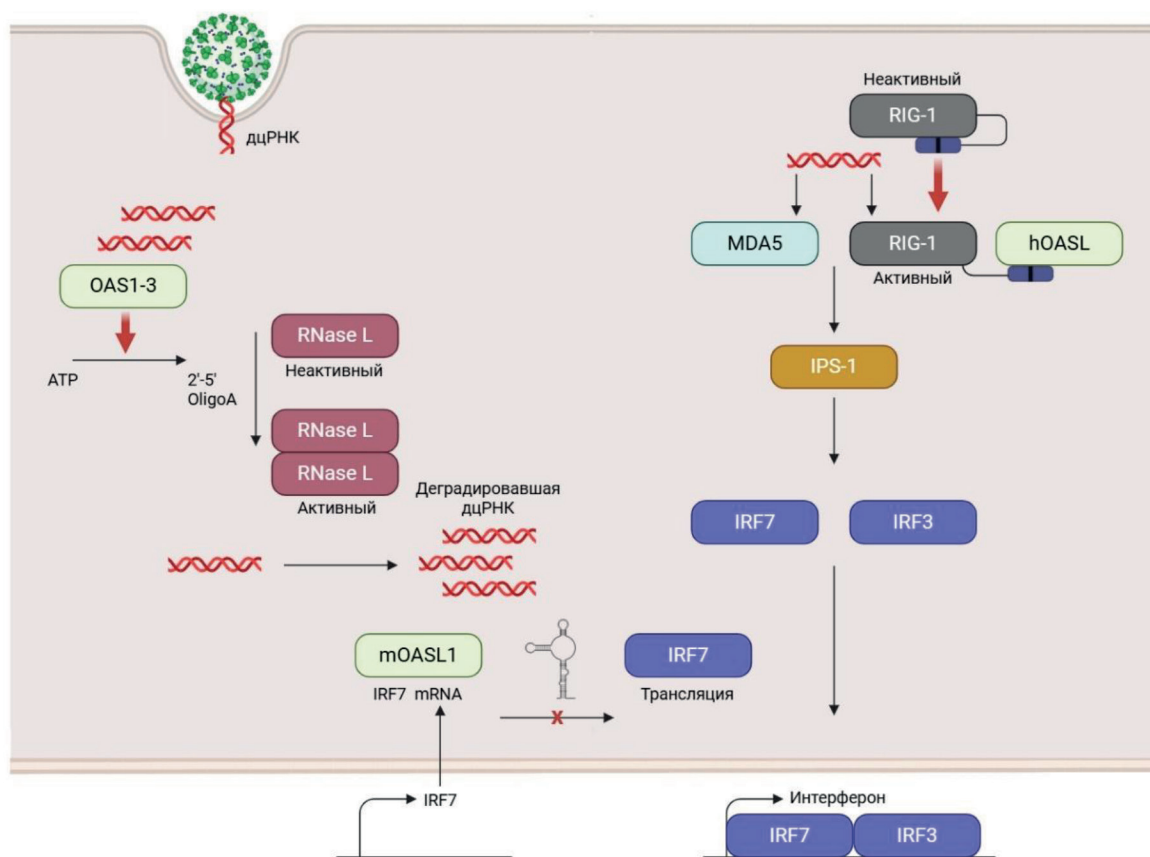


Рис. 3. Схема путей антивирусной активации OAS [27]

деленному типу вирусов: *OAS1* и *OAS2* путем синтеза РНКазы L способствуют распознаванию и повреждению РНК одноцепочечных вирусов, таких как флавивирусы, коронавирусы и др. *OAS3* инициирует деградацию РНК зараженных вирусами клеток, прерывая их трансляцию, что важно для препятствия размножения двуцепочечных РНК-вирусов, таких как ротавирусы и пикорнавирусы. *OASL* усиливает выработку интерферона I, индуцируя экспрессию посредством активации RIG-I при РНК-вирусных инфекциях. Транскрипция мРНК с генов этого семейства также индуцируется интерферонами [28].

Melchjorsen et al. показали, что активность гена олигоаденилат-подобной синтазы *OASL* (12q24.31) быстро индуцируется в ответ на вирусную инфекцию, причем индукция опосредована регуляторным фактором транскрипции интерферона IFN3 (IRF-3). При этом индукция гена *OAS1* (12q24.13) в тех же условиях была выражена слабее, хотя также индуцируется IRF-3. Исследователи полагают, что это явление объясняется наличием разных сигнальных путей экспрессии генов *OASL* и *OAS1*. Исследование проводилось на культурах челове-

ческих клеток с использованием вируса гриппа А и вируса парагриппа 1 [29].

С помощью клеточной модели ответа на инфекцию SARS-CoV-2 описан альтернативный механизм противовирусной активности *OAS1*. Данный путь активации не связан с РНКазой, а реализуется при эндомембранной локализации *OAS1* путем усиления экспрессии и замедления распада интерферона β. Интерферон β синтезируются в эндомембранных областях при связывании ферментом *OAS1* AU-богатых участков мРНК, кодирующих этот интерферон, что препятствует ингибированию трансляции [30].

Переключение изоформ сплайсинга *OAS1* помогает преодолеть ускользание инфекции SARS-CoV-2 от иммунного ответа [31], вызванного аллельным вариантом ОНП (рис. 4). Отдельные аллели rs2057778, rs4767023, rs10774671, rs1131476 и rs2660 приводят к переключению сплайсинга в терминальном шестом экзоне, что влияет на скорость распространения вируса. При обработке ингибитором SRSF6 снижается частота инфицирования клеток SARS-CoV-2, что объясняется восстановлением синтеза *OAS1*, оказывающего противовирусное действие [32].

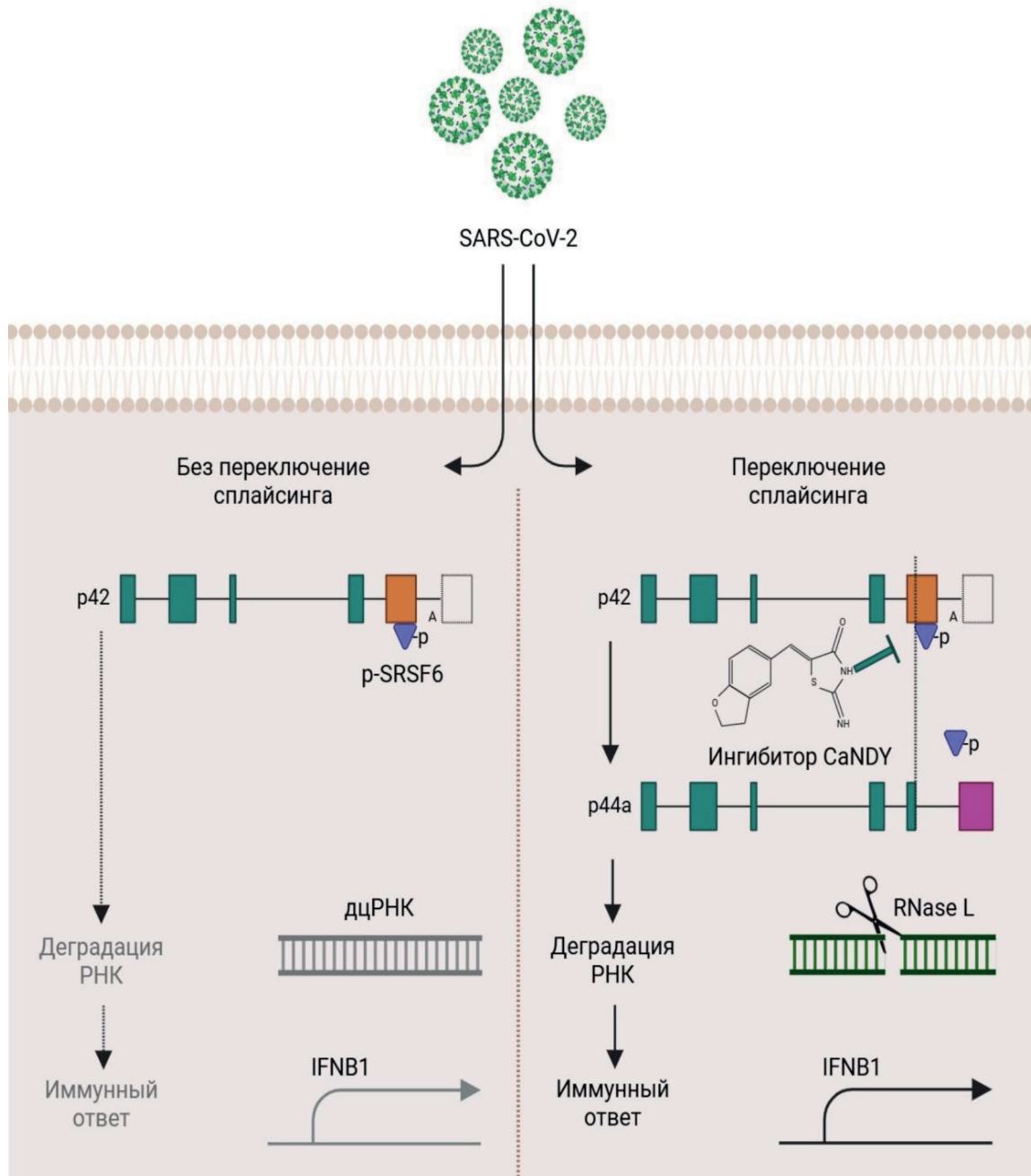


Рис. 4. Схема переключений сплайсинга РНК изоформ *OAS1* под действием SARS-CoV-2

При проникновении вируса в клетку вирусная двухцепочечная РНК стимулирует *OAS1*, *OAS2* и *OAS3*, что приводит к синтезу 2'-5' oligoA и активации РНКазы L. Активированная РНКазы L расщепляет вирусную и клеточную РНК. MDA5 и RIG-I детектируют расщепленную РНК, что ведет к активации факторов транскрипции интерферона IRF3 и IRF7. hOASL связывается с RIG-I, усиливает чувствительность RIG-I через домен UBL, при этом mOASL1 связывается с мРНК IRF7 и ингибирует трансляцию IRF7.

Ген *OAS2* (12q24.13) кодирует 20,50-олигоаденилатсинтетазу 2, участвующую в противовирусном

иммунном ответе, стимулируя синтез интерферона β . Установлено, что заражение вирусом Зика приводит к повышению экспрессии *OAS2*, который участвует в подавлении репликации вируса путем повышения концентрации интерферона β в плазме [45]. При этом противовирусная активность *OAS2* зависит от активации пути Jak/STAT, инициируемого интерфероном [46]. Таким образом, мутации, изменяющие активность гена *OAS2*, могут влиять на клинический исход заболевания. Полиморфизмы гена *OAS2* взаимосвязаны с исходами другой флавивирусной инфекции — клещевого вирусного энцефалита. Показано, что час-

тоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1293762, rs15895, rs1732778 *OAS2* (12q24.13) и rs2285932, rs2072136 *OAS3* (12q24.13) достоверно различаются у больных с тяжелой и легкой формой КВЭ [47].

Нормальные полиморфизмы генов *OAS* могут быть ассоциированы с различиями тяжести течения и исхода вирусных заболеваний. Gokul et al. систематизировали данные однонуклеотидных полиморфизмов генов *OAS*, влияющих на течение инфекционных заболеваний [33]. Влияние некоторых полиморфизмов системы *OAS* на развитие противовирусного ответа представлено в таблице.

Например, Bandy et al. пришли к выводу, что аллельные варианты А полиморфизмов rs10774671 и rs1131454 гена *OAS1* ассоциированы с различиями в тяжести течения коронавирусной инфекции. Такие аллели снижают экспрессию *OAS1*, что, в свою очередь, замедляет активацию интерферонов, чем ослабляет противовирусный ответ. Аллели встречались с повышенной частотой у пациентов, нуждающихся в госпитализации, в сравнении с амбулаторными пациентами [31].

Yousfi et al. описан протективный эффект ОНП *OAS1* rs10774671 при COVID-19 в марокканской популяции. Аллель G ассоциирован с увеличени-

Таблица

Влияние некоторых полиморфизмов генов системы *OAS* на развитие противовирусного ответа при вирусных инфекционных заболеваниях

Ген и ОНП	Вирус	Эффект	Источник
<i>OAS1</i> rs2057778 (G > T)	HCV	Повышает риск хронизации	[34]
<i>OAS1</i> rs2285934 (T > G)	SARS-CoV-2	Ассоциирован с тяжелой формой заболевания	[35]
<i>OAS1</i> rs1131454 (G > A)	ВИЧ	Повышает риск развития тяжелого поражения печени	[36]
<i>OAS1</i> rs10774671 (G > A)	HCV	Повышает риск инфицирования	[37]
<i>OAS1</i> rs2660 (G > A)	SARS-CoV-2	Повышает общую резистентность к вирусной инвазии	[38]
<i>OAS1</i> rs1293762 (T > G)	HCV		[38, 39]
<i>OAS1</i> rs15895 (A > G)	HBV		[40]
<i>OAS1</i> rs1732778 (T > C)	ВЗН		[40]
<i>OAS2</i> rs1293762 (T > G)	SARS-CoV-2	Снижает восприимчивость к вирусу	[38]
<i>OAS2</i> rs15895 (A > G)	EV-71	Повышает риск инфицирования	[41]
<i>OAS2</i> rs739901 (C > A)	КВЭ	Ассоциирован с тяжелыми формами течения заболевания	[42]
<i>OAS2</i> rs2072137 (T > C)	Вирус Денге		[43]
<i>OAS3</i> rs1859330 (G > A)	HCV	Повышает риск хронизации заболевания	[43]
<i>OAS3</i> rs10735079 (G > A)	КВЭ	Ассоциирован с тяжелыми формами заболевания	[42]
<i>OAS3</i> rs2285932 (T > C)	Вирус Денге		[41]
<i>OAS3</i> rs2072136 (G > A)	EV-71	Усиливает синтез интерферона гамма	[44]
<i>OAS3</i> rs2285933 (C > G)	ВИЧ	Замедляет прогрессирование инфекции	[44]
<i>OAS-3</i> rs12302655 (G > A)	EV-71	Повышает риск тяжелого течения	[45]
<i>OASL</i> rs3213545 (G > A)	SARS-CoV-2	Приводит к ускоренному распространению вируса в организме	[46]
<i>OASL</i> rs10849829 (G > A)	КВЭ	Влияет на регуляцию сплайсинга пре-мРНК, улучшая прогноз исхода	[47]
	Вирус Денге	Снижает восприимчивость к вирусной инвазии	[48]
	HBV	Ассоциирован с эффективностью ответа на терапию	[49]
	Вирус Денге	Протективный эффект	[50]
	ВПЧ	Значительно ускоряет развитие вируса	[51]
	ВЗН	Повышает восприимчивость хозяина	[52]
	HCV		[53]
	HBV	Ухудшает прогноз терапии гепатита В	[49]

Вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита В (HBV), вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус клещевого энцефалита (КВЭ), коронавирус 2 типа (SARS-CoV-2), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирус 71 (EV-71), вирус лихорадки западного Нила (ВЗН).

ем экспрессии изоформы белка p46, что повышает циркулирующие уровни белка *OAS1* и снижает риск тяжелого течения COVID-19 [50].

Gao et al. выяснили, что экспрессия генов *OAS* влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 (рис. 5). Анализ мРНК показал, что экспрессия *OAS1*, *OAS2*, *OAS3* и *OASL* в зараженных кардиомиоцитах значительно повышалась. При этом контроль экспрессии определяется 10 микроРНК: hsa-miR-15a-3p, hsa-miR-23a-5p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-186-3p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-548a-5p, hsa-miR-548d-5p, hsa-miR-576-5p, hsa-miR-580-3p и hsa-miR-6850-5p оказались супрессированы, и это может быть причиной высокой экспрессии генов семейства *OAS* в поврежденных кардиомиоцитах. Авторы предполагают, что повреждение сердечной мышцы связано с аутоиммунным воспалением, вызванным цитокиновым штормом, сопровождающимся обильным выбросом интерлейкинов и интерферонов [48].

Гены *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* участвуют в иммунном ответе при ВИЧ-инфекции. Torices et al. показали, что зараженные ВИЧ перитциты, формирующие ГЭБ, значительно повышают экспрессию *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* в первые 24 ч после заражения. Экспрессия *OAS* при этом регулируется окклюдином. Окклюдин регулирует тканевой барьер, клеточный метаболизм и участвует в ответе на ин-

фекцию ВИЧ-1 типа. Также этот белок повышает экспрессию мРНК интерферонов, что делает его важным индуктором системы первичного иммунитета. Экспрессия окклюдина регулируется белком *OASL*. В ходе исследования было установлено, что подавление экспрессии *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* в клетках ГЭБ значительно ускоряет репликацию ВИЧ [49].

Приведенные примеры раскрывают потенциал влияния системы *OAS* на противовирусный иммунный ответ. Изучение распространенности аллельных вариантов нормального полиморфизма генов этой системы в популяциях перспективно для создания прогностических моделей тяжести течения и неблагоприятных исходов вирусных инфекций, а также индивидуального риска конкретных пациентов.

Эпигенетические и эпитранскриптомные факторы исхода вирусных заболеваний

Показано влияние активности фермента гистонацетилазы-3 (HDAC) на репликацию вируса гепатита С [51]. В зараженных клетках, реплицирующих вирусные частицы HCV, снижается выработка гепсидина, который регулирует транспорт ионов железа. При этом искусственное добавление гепсидина подавляло вирусную репликацию.

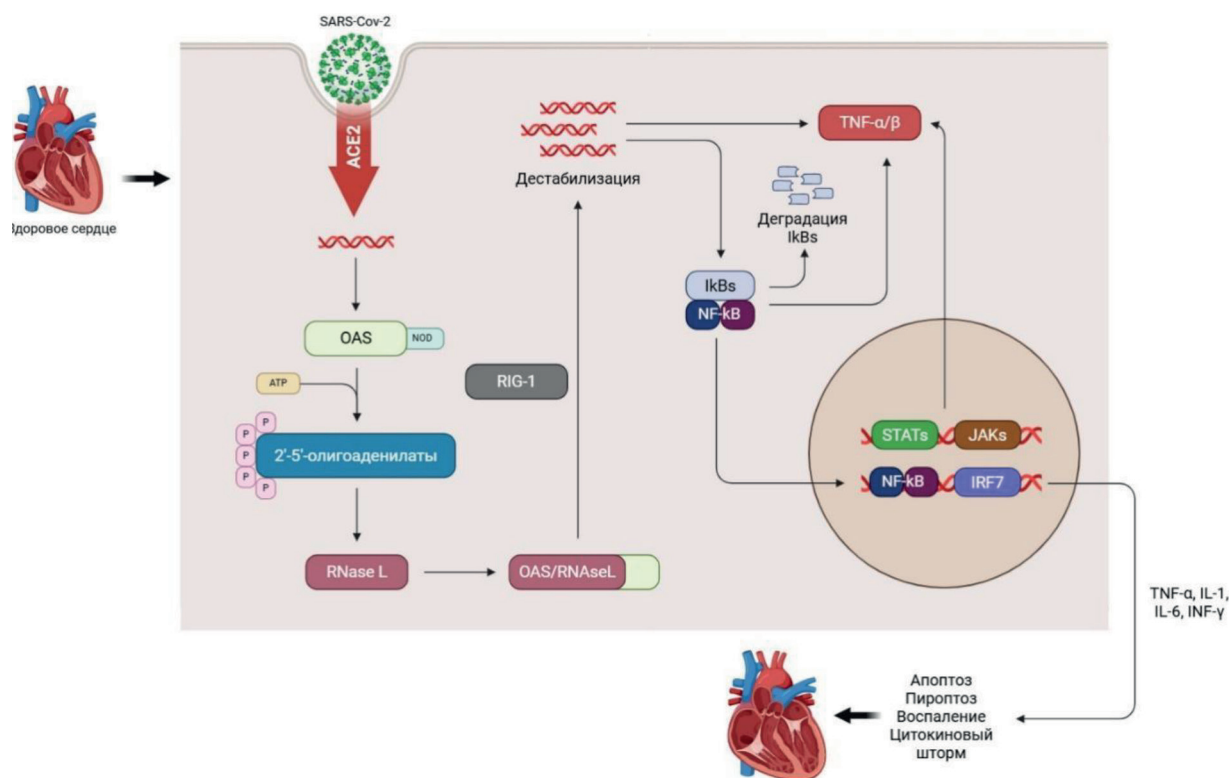


Рис. 5. Влияние *OAS* на патогенез воспалительного поражения сердца

Гепсидин кодируется геном *HAMP*, который транскрибируется при ацетилировании его участков. Обнаружено, что HDAC в комплексе с корепрессором NCoR1 связывается с димером STAT3 и способствует подавлению транскрипции гена, отсоединяя ацетильные группы. Теоретически, механизм подавления трансляции гепсидина (рис. 6) является эволюционным приспособлением вируса, подавляющим защитные механизмы хозяина. Авторы предполагают, что применение ингибиторов HDAC может стать еще одним средством терапии вирусного гепатита С [51].

Эпигенетические модификации, такие как деацетилирование гистонов и метилирование ДНК, играют решающую роль в поддержании латентности ВИЧ путем ингибирования вирусной транскрипции. Ингибиторы гистондеацетилазы могут приводить к активации транскрипции ВИЧ в CD4+ лимфоцитах, что выводит вирус из латентной фазы и приводит к гибели клеток-резервуаров вследствие иммунного ответа. Агонисты протеинкиназ, включая простатин и бриостатин, эффективно запускают латентную экспрессию ВИЧ, активируя факторы транскрипции, такие как NF-κB, которые связываются с областью LTR ВИЧ и иницируют транскрипцию ВИЧ [52].

Инфекция ВИЧ может изменять паттерн метилирования РНК, влияя на эффективность лечения. Одной из частых модификаций метилирования является N6-метиладенозин (m^6A), широко распространенный в эукариотических мРНК [52]. Вирусная инфекция вызывает значительное увеличение содержания m^6A как в мРНК хозяина, так и в вирусной РНК, кроме того, обнаружено присутствие m^6A в пределах 5'-нетранслируемой области РНК ВИЧ. Эта область содержит важные регуляторные компоненты, необходимые для эффективной репликации ВИЧ, поскольку она позволяет включать полные геномы РНК в вирионы потомства. Нарушение модификаций m^6A может снизить репликацию вируса и повлиять на реакцию на лекарственные средства.

Показано влияние эпигенетических и эпитранскриптомных факторов на течение онкогенных γ-герпесвирусных инфекций вируса Эпштейна —

Барр (EBV) и герпес-вируса, ассоциированного с саркомой Капоши (KSHV) [53]. Герпес-вирусы способны изменять эпигенетическую структуру клеток хозяина с целью оптимизации персистенции, что в то же время увеличивает их онкогенный эффект. Модификация гистонов в виде смещения активирующих меток, таких как H3K4me3, и репрессивных меток, таких как H3K27me3, позволяет этим вирусам устанавливать и поддерживать латентность, а нарушение может привести к литической реактивации. KSHV может способствовать привлечению ферментов, модифицирующих хроматин хозяина, и изменять профили метилирования ДНК для уклонения от иммунного обнаружения. KSHV-кодируемые микроРНК влияют на апоптоз, ангиогенез и иммунную модуляцию. EBV может провоцировать метилирование локусы генов, отвечающих за супрессию опухолей, модулируя собственную латентную экспрессию. EBV-кодируемые микроРНК, включая BHRF1 и BART, нарушают клеточные паттерны экспрессии генов, способствуя онкогенезу и ускользанию от иммунного надзора. Посттранскрипционные модификации РНК, такие как m6A, псевдоуридин (Ψ) и 5-метилцитозин (m5C), имеют решающее значение для стабильности, трансляции и сплайсинга регулирующей РНК. EBV и KSHV обладают способностью влияния на такие модификации, чтобы усилить свою репликацию и избежать воздействия иммунного ответа хозяина.

Недавно выявлено, что лактат, образующийся при анаэробном гликолизе, также играет роль в эпигенетической регуляции. Клетки, инфицированные вирусом респираторного синдрома свиней (PRRSV), имеют повышенную концентрацию лактата, который, в свою очередь, используется вирусом для пролиферации. Лактирование, вызванное PRRSV, активирует экспрессию белка теплового шока 6 размером 70 кДа (HSPA6), который используется вирусом для подавления индукции интерферона β, посредством разобщения взаимодействия между фактором некроза опухолей 3, связанным с рецептором ФНО (TRAF3), и ингибитором субъединицы ε-киназы ядерного фактора каппа-B (NFκB). Таким образом, активированная

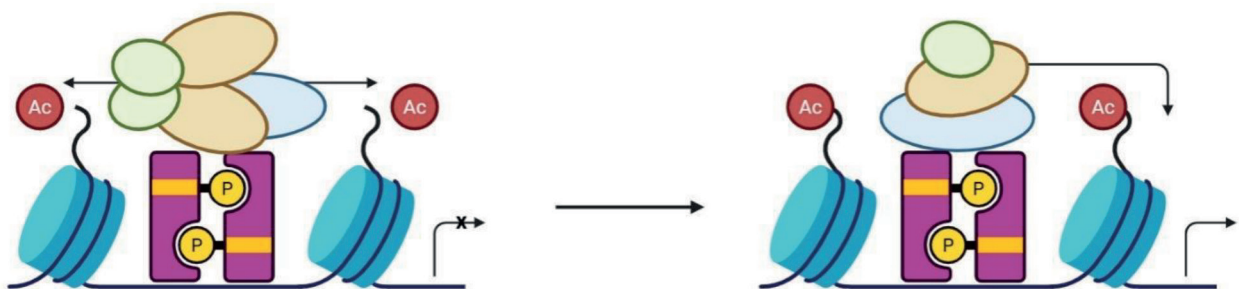


Рис. 6. Схематическое представление активации экспрессии гена гепсидина *HAMP*

ось лактат — лактирование — HSPA6 способствует пролиферации PRRSV, нарушая индукцию IFN- β [54].

Инфекционный процесс, вызываемый вирусным гепатитом В, также влияет на эпигенетическую регуляцию. Основной причиной невозможности полного излечения хронических больных является сохранение ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), образующей вирусные микрохромосомы, сливаясь с гистонными белками хозяина. Оказалось, что регулятор гистона А опосредовал привлечение варианта гистона H3.3 к cccDNA и устойчивую транскрипционную активность cccDNA. Подтверждена ключевая роль белка HBx в иницировании и поддержании транскрипционной активности cccDNA, хотя точный механизм их взаимодействия пока не установлен. При этом интерферон альфа (IFN- α) играет роль в эпигенетическом подавлении cccDNA и деградации белка HBx, что показывает эффективность комбинаций IFN- α , эпигенетических модификаторов и анти-HBx агентов в дезактивации транскрипции cccDNA [55].

Эпигенетические модификации возникают и вследствие перенесенных ОРВИ. Например, заражение SARS-CoV-2 приводит к серии эпигенетических модификаций генома хозяина: стойкие

изменения с высокой долей гипометилированных участков в генах, стимулируемых интерферонами; изменения в моноцитах CD14+ и CD16+, соответствующие тренированному иммунитету; незначительные эпигенетические различия на моноцитах и CD4+ Т-клетках; эпигенетические изменения в моноцитах и HSPC в течение года после инфекции, характеризующиеся воспалительными признаками и усиленным миелопоэзом; выявлено 930 дифференциально экспрессируемых длинных некодирующих РНК (LncRNA) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [56]. У пациентов с вирусом гриппа А выявлено 340 дифференциально экспрессируемых LncRNA в сравнении с контрольной группой. Более 5000 дифференциально метилированных позиций (DMP) обнаружено у детей, инфицированных респираторно-синциальным вирусом (RSV), у которых развилась астма или хрипы, по сравнению с детьми с инфекцией RSV без хронических заболеваний. Таким образом, возбудители ОРВИ приводят к метилированию ДНК, модификации гистонов и другим эпигенетическим изменениям, участвующим в ремоделировании хроматина, регулирующих экспрессию ключевых иммунных генов, влияя на баланс между противовирусной защитой и иммунной толерантностью (рис. 7) [56].

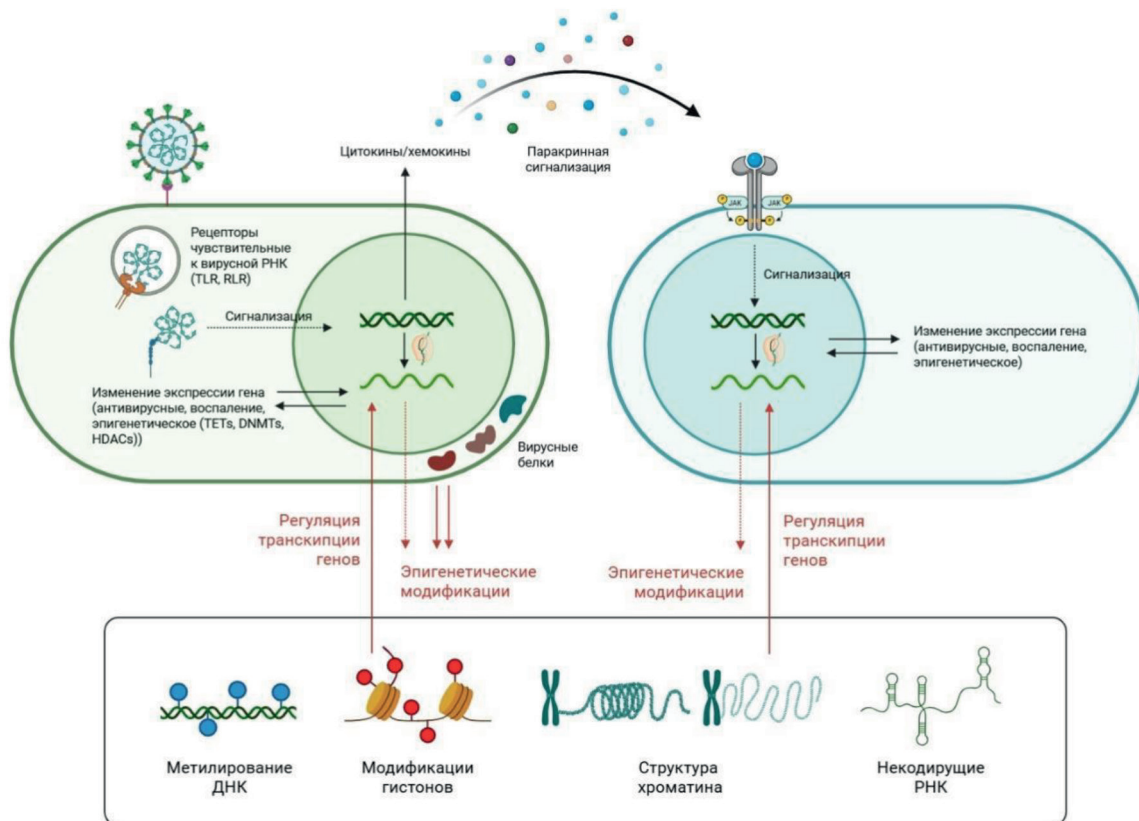


Рис. 7. Взаимосвязь механизмов врожденного иммунитета и потенциальные механизмы эпигенетической регуляции при вирусных инфекциях

Понимание вовлеченности эпигенетических механизмов в жизненный цикл персистирующих вирусов не только объясняет особенности их взаимодействия с человеческим организмом, но и открывает перспективы для разработки концептуально новых методов терапии хронических вирусных инфекций. Исследование эпигенетических механизмов и понимание их контроля открывает новые перспективы в разработках лекарственных препаратов.

Заключение

Различия восприимчивости организма к вирусной инвазии и вариации исхода инфекционных заболеваний не только возникают благодаря механизмам врожденного и адаптивного иммунитета, но и могут быть обусловлены различными неспецифическими механизмами взаимодействия вирусных агентов с хозяином, реализуемыми на генетическом уровне. Такие неспецифические механизмы могут относиться к системе иммунного противовирусного ответа непосредственно, как гены семейства *OAS*. Влияние особенностей генома может не иметь отношения к противовирусному иммунитету, однако от индивидуальных геномных вариаций будет зависеть возможность инфицирования, как показано на примере генов семейства *FUT*. Элементы эпигенетического контроля способны изменяться на фоне инфекций или иных вмешательств и, в свою очередь, дополнительно вносят вклад в особенности противодействия вирусной инфекции в организме человека.

Исследование проведено при финансовой поддержке Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (государственное задание на выполнение НИИР рег. № 123051100045-0).

Литература

- Ameen MT, French CR. Genetic Diseases of Fucosylation: Insights from Model Organisms. *Genes*. 2025; 16: 800. <https://doi.org/10.3390/genes16070800>
- Ruvoen-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23(6):355–366. <https://doi.org/10.1002/rmv.1757>
- Ramani S, Hu L, Venkataram Prasad BV, Estes MK. Diversity in Rotavirus-Host Glycan Interactions: A "Sweet" Spectrum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(3):263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.03.002>
- Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo-Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>
- Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*. 2019;11(6):495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>
- Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>
- Быков, Р.О., Семенов, А.В., Старикова, П.К. и др. Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности против возбудителя норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* / Р.О. Быков, А.В. Семенов, П.К. Старикова // Эпид. и Вакцинопроф. — 2023. — Т.22, №6. — С. 148 — 154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>
- Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2022;13(1):1-14; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175
- Soejima M, Koda Y. Survey and characterization of non-functional alleles of *FUT2* in a database. *Sci Rep*. 2021;11:3186. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82895-w>
- Soejima M, Koda Y. Real-time PCR-based detection of the Alu-mediated deletion of *FUT2* (*se^{del2}*). *Leg Med (Tokyo)* 2022;54:101986. <https://doi.org/10.1016/j.legmed.2021.101986> Epub 2021 Oct 30. PMID: 34736142.
- Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of *FUT2* in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion*. 2008;48(7):1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710>
- Iqbal MW, Ahmad M, Shahab M, Sun X, Baig MM, Yu K, Dawoud TM, Bourhia M, Dabiellil F, Zheng G, Yuan Q. Exploring deleterious non-synonymous SNPs in *FUT2* gene, and implications for norovirus susceptibility and gut microbiota composition. *Sci Rep*. 2025;15(1):10395. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92220-4>
- Thorven M, Grahm A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G→A) in the Human Secretor (*FUT2*) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII) Infections. *Journal of Virology*. 2005;79 (24):15351–15355. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005>
- Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(7):1296–1301. <https://doi.org/10.1002/jmv.21200>
- Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. *Kirk M, ed. PLoS ONE*. 2013;8(3):e58605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605>
- Colston JM, Francois R, Pisanic N, Peñataro YP, McCormick BJJ, Olortegui MP et al. Effects of Child and Maternal Histo-Blood Group Antigen Status on Symptomatic and Asymptomatic Enteric Infections in Early Childhood. *J Infect Dis*. 2019;220(1):151-162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz072>
- Giampaoli O, Conta G, Calvani R and Miccheli A. Can the *FUT2* Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front. Nutr*. 2020;7:606171. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606171>
- Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo-Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(5):1366–1374. <https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13>
- Imbert-Marcille BM, Barbe L, Dupe M, et al. A *FUT2* Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;209(8):1227–1230. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit655>
- Zhernakova DV, Wang D, Liu L et al. Host genetic regulation of human gut microbial structural variation. *Nature* 2024;625:813–821. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06893-w>

21. Fan R, Han X, Gong Y, He L, Xue Z, Yang Y et al. Alterations of Fucosyltransferase Genes and Fucosylated Glycans in Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori*. *Pathogens*. 2021;10:168. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020168>
22. Li Q, Guo W, Qian Y, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes PD-L1 stability to drive immune evasion and directs liver cancer to immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2024;12:e008917. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008917>
23. Ahluwalia TS, Eliassen AU, Sevelsted A et al. FUT2 – ABO epistasis increases the risk of early childhood asthma and *Streptococcus pneumoniae* respiratory illnesses. *Nat Commun*. 2020;11:6398. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19814-6>
24. Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'-oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie*. 2007;89:779 – 788.
25. Anderson BR, Muramatsu H, Jha BK, Silverman RH, Weissman D, Karikó K. Nucleoside modifications in RNA limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(21):9329-38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr586>
26. Laudenbach BT. Processing of viral nucleic acids. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians. [Rottweil, Deutschland]; Universität München; 2018.
27. Choi UY, Kang JS, Hwang YS, et al. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Exp. Mol. Med*. 2015;47:e144.
28. Schwartz SL, Park EN, Vachon VK, Danzy S, Lowen AC, Conn GL. Human OAS1 activation is highly dependent on both RNA sequence and context of activating RNA motifs. *Nucleic Acids Research*. 2020;48(13):7520-531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa513>
29. Melchjorsen J, Kristiansen H, Christiansen R, Rintahaka J, Matikainen S, Paludan SR et al. Differential Regulation of the OASL and OAS1 Genes in Response to Viral Infections. *Journal of interferon and cytokine research*. 2009;29(4):199-207.
30. Harioudh MK, Perez J, Chong Z, Nair S, So L, McCormick KD et al. Oligoadenylate synthetase 1 displays dual antiviral mechanisms in driving translational shutdown and protecting interferon production. *Immunity*. 2024;57(3):446-461.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.002>
31. Banday AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, Mirabello L et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet*. 2022;54(8):1103-1116. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01113-z>
32. Iida K, Ajiro M, Nakano-Kobayashi A, Muramoto Y, Takenaga T, Denawa M, Kurosawa R, Noda T, Hagiwara M. Switching of OAS1 splicing isoforms overcomes SNP-derived vulnerability to SARS-CoV-2 infection. *BMC Biol*. 2025;23(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12915-025-02173-3>
33. Gokul A, Arumugam T, Ramsuran V. Genetic Ethnic Differences in Human 20-50-Oligoadenylate Synthetase and Disease Associations: A Systematic Review. *Genes* 2023;14:527. <https://doi.org/10.3390/genes14020527>
34. García-Álvarez M, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Pineda-Tenor D, Aldámiz-Echevarria T, Tejerina F et al. Mx1, OAS1 and OAS2 polymorphisms are associated with the severity of liver disease in HIV/HCV-coinfected patients: A cross-sectional study. *Sci. Rep*. 2017;7:41516.
35. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev. Med. Virol*. 2021;31:e2234.
36. Zhao Y, Kang H, Ji Y, Chen X. Evaluate the relationship between polymorphisms of OAS1 gene and susceptibility to chronic hepatitis C with high resolution melting analysis. *Clin. Exp. Med*. 2013;13:171 – 176.
37. Lim JK, Lisco A, McDermott DH, Huynh L, Ward JM, Johnson B et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000321.
38. El Awady MK, Anany MA, Esmat G, Zayed N, Tabll AA, Helmy A et al. Single nucleotide polymorphism at exon 7 splice acceptor site of OAS1 gene determines response of hepatitis C virus patients to interferon therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;26:843 – 850.
39. Tan Y-X, Wang H, Lv H, Liu P-P, Xia S-G, Wang Y et al. Polymorphism of OAS2 rs739901 C/A involves the susceptibility to EV71 infection in Chinese children. *Curr. Med. Sci*. 2018;38:640 – 647.
40. Barkhash A, Babenko V, Kobzev V, Romaschenko A, Voevoda M. Polymorphism of 20-50-oligoadenylate synthetase (OAS) genes, associated with predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in human populations of North Eurasia. *Mol. Biol*. 2010;44:875 – 882.
41. Barkhash AV, Kochneva GV, Chub EV, Mikhailova SV, Romaschenko AG. Association between polymorphisms in OAS2 and CD209 genes and predisposition to chronic hepatitis C in Russian population. *Microbes Infect*. 2014;16:445 – 449.
42. Anokhin VV, Bakhteeva LB, Khasanova GR, Khaiboulina SF, Martynova EV, Tillett RL et al. Previously unidentified single nucleotide polymorphisms in HIV/AIDS cases associate with clinical parameters and disease progression. *BioMed Res. Int*. 2016;2016:2742648.
43. Tan Y, Yang T, Liu P, Chen L, Tian Q, Guo Y et al. Association of the OAS3 rs1859330 G/A genetic polymorphism with severity of enterovirus-71 infection in Chinese Han children. *Arch. Virol*. 2017;162:2305 – 2313.
44. Su X, Yee LJ, Im K, Rhodes SL, Tang Y, Tong X et al. Association of single nucleotide polymorphisms in interferon signaling pathway genes and interferon-stimulated genes with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2008;49:184 – 191.
45. Liao X, Xie H, Li S, Ye H, Li S, Ren K et al. 2', 5'-Oligoadenylate Synthetase 2 (OAS2) Inhibits Zika Virus Replication through Activation of Type I IFN Signaling Pathway. *Viruses*. 2020;12(4):418. <https://doi.org/10.3390/v12040418>
46. Zhu H, Shang X, Terada N, Liu C. STAT3 induces anti-hepatitis C viral activity in liver cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;324:518 – 528.
47. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Myasnikova NG, Pilipenko PI, Romaschenko AG et al. Variability in the 20 – 50-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J. Infect. Dis*. 2010;202:1813 – 1818.
48. Gao LJ, He ZM, Li YY et al. Role of OAS gene family in COVID-19 induced heart failure. *J Transl Med*. 2023;21:212. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04058-x>
49. Torices S, Teglas T, Naranjo O, Fattakhov N, Frydlova K, Cabrera R et al. Occludin regulates HIV-1 infection by modulation of the interferon stimulated OAS gene family. *Mol Neurobiol*. 2023;60(9):4966-4982. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03381-0>
50. Yousfi FZE, Haroun AE, Nebhani C, Belayachi J, Askander O, Fahime EE et al. Prevalence of the protective OAS1 rs10774671-G allele against severe COVID-19 in Moroccans: implications for a North African Neanderthal connection. *Arch Virol*. 2024;169(5):109. <https://doi.org/10.1007/s00705-024-06038-y>
51. Shcherbakova AS, Kochetkov SN, Kozlov MV. How Histone Deacetylase 3 Controls Hepcidin Expression and Hepati-

tis C Virus Replication. *Mol Biol* 2023;57:412–423 <https://doi.org/10.1134/S0026893323030081>

52. Letchumanan P, Theva Das K. The role of genetic diversity, epigenetic regulation, and sex-based differences in HIV cure research: a comprehensive review. *Epigenetics & Chromatin*; 2025;18: 1; <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00564-4>

53. Singh RK, Vangala R, Torne AS, Bose D and Robertson ES. Epigenetic and epitranscriptomic regulation during oncogenic -herpesvirus infection. *Front. Microbiol.* 2025;15:1484455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1484455>

54. Pang Y, Zhou Y, Wang Y, Fang L, Xiao S. Lactate-lactylation-HSPA6 axis promotes PRRSV replication by impairing IFN- production. *J Virol.* 2024;98(1):e0167023. <https://doi.org/10.1128/jvi.01670-23>

55. Ren J, Cheng S, Ren F, Gu H, Wu D, Yao X et al. Epigenetic regulation and its therapeutic potential in hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Genes Dis.* 2024;12(1):101215. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101215>

56. Lefkowitz RB, Miller CM, Martinez-Caballero JD, Ramos I. Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. *Viruses* 2024;16:197. <https://doi.org/10.3390/v16020197>

References

1. Ameen MT, French CR. Genetic Diseases of Fucosylation: Insights from Model Organisms. *Genes.* 2025; 16: 800. <https://doi.org/10.3390/genes16070800>

2. Ruvoen-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology.* 2013;23(6):355–366. <https://doi.org/10.1002/rmv.1757>

3. Ramani S, Hu L, Venkataram Prasad BV, Estes MK. Diversity in Rotavirus-Host Glycan Interactions: A "Sweet" Spectrum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2(3):263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.03.002>

4. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo-Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;185(9):1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>

5. Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses.* 2019;11(6):495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>

6. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases.* 2008;14(8):1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>

7. Bykov, R.O., Semenov, A.V., Starikova, P.K. i dr. Izuchenie aspektov formirovaniya geneticheskii determinirovannoj rezistentnosti protiv vozbuditelya norovirusnoj infekcii posredstvom polimorfizma gena FUT2. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* R.O. Bykov, A.V. Semenov, P.K. Starikova // *Ehpid. i Vakcinoprof.* – 2023. – T.22, №6. – С. 148 – 154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

8. Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics.* 2022;13(1):1-14; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175

9. Soejima M, Koda Y. Survey and characterization of non-functional alleles of *FUT2* in a database. *Sci Rep.* 2021;11:3186. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82895-w>

10. Soejima M, Koda Y. Real-time PCR-based detection of the Alu-mediated deletion of *FUT2* (*se^{del2}*). *Leg Med (Tokyo)* 2022;54:101986. <https://doi.org/10.1016/j.legmed.2021.101986> Epub 2021 Oct 30. PMID: 34736142.

11. Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of *FUT2* in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion.* 2008;48(7):1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710>

12. Iqbal MW, Ahmad M, Shahab M, Sun X, Baig MM, Yu K, Dawoud TM, Bourhia M, Dabiellil F, Zheng G, Yuan Q. Exploring deleterious non-synonymous SNPs in *FUT2* gene, and implications for norovirus susceptibility and gut microbiota composition. *Sci Rep.* 2025;15(1):10395. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92220-4>

13. Thorven M, Grahn A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G → A) in the Human Secretor (*FUT2*) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII) Infections. *Journal of Virology.* 2005;79 (24):15351–15355. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005>

14. Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology.* 2008;80(7):1296–1301. <https://doi.org/10.1002/jmv.21200>

15. Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. *Kirk M, ed. PLoS ONE.* 2013;8(3):e58605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605>

16. Colston JM, Francois R, Pisanic N, Peñataro YP, McCormick BJJ, Olortegui MP et al. Effects of Child and Maternal Histo-Blood Group Antigen Status on Symptomatic and Asymptomatic Enteric Infections in Early Childhood. *J Infect Dis.* 2019;220(1):151-162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz072>

17. Giampaoli O, Conta G, Calvani R and Miccheli A. Can the *FUT2* Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front. Nutr.* 2020;7:606171. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606171>

18. Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo-Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology.* 2014;52(5):1366–1374. <https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13>

19. Imbert-Marcille BM, Barbe L, Dupe M, et al. A *FUT2* Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases.* 2013;209(8):1227–1230. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit655>

20. Zhernakova DV, Wang D, Liu L et al. Host genetic regulation of human gut microbial structural variation. *Nature* 2024;625:813–821. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06893-w>

21. Fan R, Han X, Gong Y, He L, Xue Z, Yang Y et al. Alterations of Fucosyltransferase Genes and Fucosylated Glycans in Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori*. *Pathogens.* 2021;10:168. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020168>

22. Li Q, Guo W, Qian Y, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes PD-L1 stability to drive immune evasion and directs liver cancer to immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2024;12:e008917. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008917>

23. Ahluwalia TS, Eliassen AU, Sevelsted A et al. *FUT2* – ABO epistasis increases the risk of early childhood asthma and *Streptococcus pneumoniae* respiratory illnesses. *Nat Commun.* 2020;11:6398. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19814-6>

24. Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'-oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie.* 2007;89:779–788.

25. Anderson BR, Muramatsu H, Jha BK, Silverman RH, Weissman D, Karikó K. Nucleoside modifications in RNA

limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(21):9329-38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr586>

26. Laudenbach BT. Processing of viral nucleic acids. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians. [Rottweil, Deutschland]: Universität München; 2018.

27. Choi UY, Kang JS, Hwang YS, et al. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:e144.

28. Schwartz SL, Park EN, Vachon VK, Danzy S, Lowen AC, Conn GL. Human OAS1 activation is highly dependent on both RNA sequence and context of activating RNA motifs. *Nucleic Acids Research.* 2020;48(13):7520-531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa513>

29. Melchjorsen J, Kristiansen H, Christiansen R, Rintahaka J, Matikainen S, Paludan SR et al. Differential Regulation of the OASL and OAS1 Genes in Response to Viral Infections. *Journal of interferon and cytokine research.* 2009;29(4):199-207.

30. Harioudh MK, Perez J, Chong Z, Nair S, So L, McCormick KD et al. Oligoadenylate synthetase 1 displays dual antiviral mechanisms in driving translational shutdown and protecting interferon production. *Immunity.* 2024;57(3):446-461.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.002>

31. Banday AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, Mirabello L et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet.* 2022;54(8):1103-1116. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01113-z>

32. Iida K, Ajiro M, Nakano-Kobayashi A, Muramoto Y, Takenaga T, Denawa M, Kurosawa R, Noda T, Hagiwara M. Switching of OAS1 splicing isoforms overcomes SNP-derived vulnerability to SARS-CoV-2 infection. *BMC Biol.* 2025;23(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12915-025-02173-3>

33. Gokul A, Arumugam T, Ramsuran V. Genetic Ethnic Differences in Human 20-50-Oligoadenylate Synthetase and Disease Associations: A Systematic Review. *Genes* 2023;14:527. <https://doi.org/10.3390/genes14020527>

34. García-Álvarez M, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Pineda-Tenor D, Aldámiz-Echevarria T, Tejerina F et al. Mx1, OAS1 and OAS2 polymorphisms are associated with the severity of liver disease in HIV/HCV-coinfected patients: A cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2017;7:41516.

35. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev. Med. Virol.* 2021;31:e2234.

36. Zhao Y, Kang H, Ji Y, Chen X. Evaluate the relationship between polymorphisms of OAS1 gene and susceptibility to chronic hepatitis C with high resolution melting analysis. *Clin. Exp. Med.* 2013;13:171 – 176.

37. Lim JK, Lisco A, McDermott DH, Huynh L, Ward JM, Johnson B et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000321.

38. El Awady MK, Anany MA, Esmat G, Zayed N, Tabll AA, Helmy A et al. Single nucleotide polymorphism at exon 7 splice acceptor site of OAS1 gene determines response of hepatitis C virus patients to interferon therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26:843 – 850.

39. Tan Y-X, Wang H, Lv H, Liu P-P, Xia S-G, Wang Y et al. Polymorphism of OAS2 rs739901 C/A involves the susceptibility to EV71 infection in Chinese children. *Curr. Med. Sci.* 2018;38:640 – 647.

40. Barkhash A, Babenko V, Kobzev V, Romaschenko A, Voevoda M. Polymorphism of 20-50-oligoadenylate synthetase

(OAS) genes, associated with predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in human populations of North Eurasia. *Mol. Biol.* 2010;44:875 – 882.

41. Barkhash AV, Kochneva GV, Chub EV, Mikhailova SV, Romaschenko AG. Association between polymorphisms in OAS2 and CD209 genes and predisposition to chronic hepatitis C in Russian population. *Microbes Infect.* 2014;16:445 – 449.

42. Anokhin VV, Bakhteeva LB, Khasanova GR, Khaiboulina SF, Martynova EV, Tillett RL et al. Previously unidentified single nucleotide polymorphisms in HIV/AIDS cases associate with clinical parameters and disease progression. *BioMed Res. Int.* 2016;2016:2742648.

43. Tan Y, Yang T, Liu P, Chen L, Tian Q, Guo Y et al. Association of the OAS3 rs1859330 G/A genetic polymorphism with severity of enterovirus-71 infection in Chinese Han children. *Arch. Virol.* 2017;162:2305 – 2313.

44. Su X, Yee LJ, Im K, Rhodes SL, Tang Y, Tong X et al. Association of single nucleotide polymorphisms in interferon signaling pathway genes and interferon-stimulated genes with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2008;49:184 – 191.

45. Liao X, Xie H, Li S, Ye H, Li S, Ren K et al. 2', 5'-Oligoadenylate Synthetase 2 (OAS2) Inhibits Zika Virus Replication through Activation of Type I IFN Signaling Pathway. *Viruses.* 2020;12(4):418. <https://doi.org/10.3390/v12040418>

46. Zhu H, Shang X, Terada N, Liu C. STAT3 induces anti-hepatitis C viral activity in liver cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;324:518 – 528.

47. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Myasnikova NG, Pilipenko PI, Romaschenko AG et al. Variability in the 20 – 50-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J. Infect. Dis.* 2010;202:1813 – 1818.

48. Gao LJ, He ZM, Li YY et al. Role of OAS gene family in COVID-19 induced heart failure. *J Transl Med.* 2023;21:212. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04058-x>

49. Torices S, Teglas T, Naranjo O, Fattakhov N, Frydlova K, Cabrera R et al. Occludin regulates HIV-1 infection by modulation of the interferon stimulated OAS gene family. *Mol. Neurobiol.* 2023;60(9):4966-4982. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03381-0>

50. Yousfi FZE, Haroun AE, Nebhani C, Belayachi J, Askander O, Fahime EE et al. Prevalence of the protective OAS1 rs10774671-G allele against severe COVID-19 in Moroccans: implications for a North African Neanderthal connection. *Arch Virol.* 2024;169(5):109. <https://doi.org/10.1007/s00705-024-06038-y>

51. Shcherbakova AS, Kochetkov SN, Kozlov MV. How Histone Deacetylase 3 Controls Hepcidin Expression and Hepatitis C Virus Replication. *Mol Biol* 2023;57:412 – 423 <https://doi.org/10.1134/S0026893323030081>

52. Letchumanan P, Theva Das K. The role of genetic diversity, epigenetic regulation, and sex-based differences in HIV cure research: a comprehensive review. *Epigenetics & Chromatin;* 2025;18: 1; <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00564-4>

53. Singh RK, Vangala R, Torne AS, Bose D and Robertson ES. Epigenetic and epitranscriptomic regulation during oncogenic γ -herpesvirus infection. *Front. Microbiol.* 2025;15:1484455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1484455>

54. Pang Y, Zhou Y, Wang Y, Fang L, Xiao S. Lactate-lactylation-HSPA6 axis promotes PRRSV replication by impairing IFN- β production. *J Virol.* 2024;98(1):e0167023. <https://doi.org/10.1128/jvi.01670-23>

55. Ren J, Cheng S, Ren F, Gu H, Wu D, Yao X et al. Epigenetic regulation and its therapeutic potential in hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Genes Dis.* 2024;12(1):101215. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101215>

56. Lefkowitz RB, Miller CM, Martinez-Caballero JD, Ramos I. Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. *Viruses* 2024;16:197. <https://doi.org/10.3390/v16020197>

Авторский коллектив:

Вербенко Дмитрий Анатольевич — старший научный сотрудник Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», к.б.н.; тел.: 8(343)261-99-47 (доб. 140), e-mail: verbenko_da@niivirom.ru

Беляев Владимир Алексеевич — лаборант Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром»; тел.: 8(343)261-99-47(доб. 140), e-mail: vova-belyaev-90@mail.ru

Панова Анна Евгеньевна — заместитель директора по научной работе Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», к.м.н.; тел. +7(343)261-99-47, e-mail: panova_ae@niivirom.ru

Вашукова Мария Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Семенов Александр Владимирович — директор Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», д.б.н.; тел. +7(343)261-99-47, e-mail: semenov_av@niivirom.ru