

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич, Ярмухамедова Наргиза Анваровна,
Шодиева Дилафруз Абдужалоловна, Вахобова Нилуфар Шахобидиновна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ОИВ ИНФЕКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК ОМИЛЛАР АҲАМИЯТИ

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич, Ярмухамедова Наргиза Анваровна, Шодиева Дилафруз
Абдужалоловна, Вахобова Нилуфар Шахобидиновна
Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

THE SIGNIFICANCE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF HIV INFECTION

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich, Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna,
Shodieva Dilafruz Abdjalolovna, Vakhobova Nilufar Shakhobidinovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: dilafruz.shodieva85@gmail.com

Резюме. ОИВ инфекциясига мойиллик, шунингдек, касалликнинг ривожланиши динамикаси индивидуалдир. ОИВга табиий чидамликнинг генетик асосларини очиб бериши касалликларга қарши курашнинг самарали стратегияларини ишлаб чиқиши учун зарурдир. Ушбу адабиётлар шарҳи вируснинг нишон ҳужайрага кириб бориши жараёнида иштирок этувчи рецепторлари ва уларнинг лигандларини кодлайдиган хос генларнинг аллел вариантларини таҳлил қилишга бағ'ишланган. Ушбу аллел вариантлари ва уларнинг комбинацияси одамнинг ОИВ инфекциясига чидамлиги ёки сезгирлигига ўз таъсир кўрсатиши мумкин.

Калит сўзлар: ОИВ, генлар, аллеллар, патогенез, рецепторлар, ОИВ инфекциясига чидамлик/сезувчанлик.

Abstract. Susceptibility to HIV infection, as well as the dynamics of the disease, are individual. Uncovering the genetic basis for natural resistance to HIV is essential to developing effective disease control strategies. This literature review is devoted to the analysis of allelic variants of specific genes encoding receptors and their ligands involved in the process of virus penetration into the target cell. These allelic variants and their combinations can influence an individual's resistance or susceptibility to HIV infection.

Key words: HIV, genes, alleles, pathogenesis, receptors, resistance/susceptibility to HIV infection.

Введение. Идентификация генных вариантов, связанных с характеристиками заболевания (восприимчивость или предрасположенность, ремиссия), важны для улучшения эпидемиологического исхода заболевания, улучшения диагностики заболевания, разработки персонализированного подхода к лечению больных. Особое социальное значение имеют такие исследования в борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе с ВИЧ-инфекцией, вирусами гепатита В и С, туберкулезом, малярией и рядом других заболеваний. Учет индивидуальных генетических маркеров восприимчивости и резистентности к инфекционным заболеваниям позволяет улучшить выявление риска заболевания, улучшить профилактику, повысить эффективность вакцинопрофилактики и противовирусной терапии. Несмотря на неоднократный контакт с вирусом ВИЧ, были обнаружены особи, не инфицированные, то есть обладающие определенной устойчивостью к инфекции. Среди инфицированных ВИЧ «длительно непрогрессирующие» (ДТНП) - это лица, у которых вирусная нагрузка остается относительно низкой в течение длительного времени без применения ан-

тиретровирусной терапии и у которых наблюдается медленное прогрессирование заболевания.

Описывают сходные черты иммунного ответа, включая образование нейтрализующих антител и эффекторных клеток, направленных против сходных антигенов, препятствующих проникновению и распространению вируса.

По отношению к вирусу ВИЧ-инфекции устойчивость или восприимчивость и динамика развития заболевания в основном определяется аллельным статусом ряда специфических генов, которые можно отнести к одной из двух категорий:

Специфические гены, участвующие в жизненном цикле ВИЧ, от момента попадания вируса в клетки-мишени до внутриклеточных процессов, обеспечивающих размножение вируса и выход новых вирусных частиц из клетки. Его специфические гены, связанные с функционированием иммунной системы и специфическими защитными антитретровирусными механизмами требуется наличие функционально активных поверхностных рецепторов CD4 и корецепторов. Основным корецептором для М-тропных штаммов вируса является хемокиновый рецептор CCR5, а для Т-тропных штаммов вируса - CXCR4. CCR2,

CX3CR1 и другие хемокиновые рецепторы, а также рецептор DC-SIGN (CD209) на дендритных клетках и SDC2 на эндотелиальных клетках могут действовать как минорные корецепторы ВИЧ-1. Полиморфизм любого из этих рецепторов может приводить к повышенной восприимчивости или наоборот к резистентности к ВИЧ-инфекции. Значимые полиморфизмы рецептора CXCR4 не описаны. Функциональные рецепторы CXCR4 необходимы для нормального индивидуального развития организма [1,7]. Появление штаммов ВИЧ-1, использующих CXCR4 для заражения клеток-мишеней, связано с ускоренным прогрессированием заболевания и повышенной потерей CD4+ Т-клеток [2,8]. Наличие или отсутствие полно-размерных и нормально функционирующих рецепторов CCR5 не влияет на реализацию важных процессов жизнедеятельности человека, в том числе на функционирование иммунной системы [1,9]. Таким образом, ингибиторы функциональной активности рецептора CCR5 могут быть использованы для ослабления ВИЧ-инфекции. Ген CCR5 расположен на хромосоме 3 в составе кластера генов, кодирующих другие хемокиновые рецепторы (CCR1, CCR2, CCR3, CCRL2, CCRX, CCXCR1). Выявлено более 10 мутаций в промоторной области гена CCR5 и более 20 мутаций в его кодирующей части. Было показано, что ряд этих мутаций связан с устойчивостью к ВИЧ-инфекции и скоростью прогрессирования заболевания [4, 6].

Гомозиготность не гарантирует абсолютной защиты от ВИЧ-инфекции [2, 4, 10]. Люди с ВИЧ, гетерозиготные по CCR5 D 32, имеют медленное прогрессирование заболевания. Фенотипический эффект гетерозиготности по CCR5 D 32 проявляется в снижении экспрессии функциональных молекул этого корецептора на клеточной поверхности по сравнению с гомозиготным «диким» типом. В результате в организме с гетерозиготным генотипом снижается способность ВИЧ-1 связываться со своими корецепторами, что замедляет распространение вируса в организме [2, 4]. Обнаружены гетерозиготные по мутации CCR5 D 32 особи, клетки которых обладают абсолютной устойчивостью к вирусам R5 *in vitro*. Позже было показано, что причиной является чрезвычайно редкая мутация CCR5 303TaA (M303, C101X, rs1800560). Замена TaA происходит в положении 303 нуклеотидной последовательности гена CCR5, приводя к преждевременному образованию стоп-кодона. В результате нарушается функциональность образовавшегося мутантного корецептора и блокируется поступление штаммов ВИЧ R5 в клетку-мишень [3].

CCR5 D 32 и CCR5m303A в генотипе приводит к наибольшей устойчивости к ВИЧ-

инфекции [5,16]. Обе эти мутации встречаются только у лиц европейского происхождения. Средняя частота защитных мутантных аллелей CCR5 D 32 и CCR5m303A составила 10 и 0,2 % соответственно [3,12]. Аллель CCR5P1 (rs113552054) ассоциирован с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции в СПИД [11, 19]. Хемокиновый рецептор CCR2 является минорным корецептором М-тропных штаммов ВИЧ-1. Ген CCR2, расположенный на хромосоме 3 в области 3p21, кодирует две изоформы рецептора (CCR2A и CCR2B). Хорошо изученная мутация CCR2-V64I (rs1799864) вызывает замену AaG в положении 190 последовательности гена CCR2, что приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в положении 64 белковой последовательности. Мутантный аллель CCR2-64I связан с более медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции на более поздних стадиях заболевания. Аллель CCR2-64I распространен в популяциях континентальной Азии и Африки с частотой более 35%. В странах Европы частота этого аллеля несколько ниже, в странах Океании он встречается очень редко [2, 14].

Белок DARC (антиген Даффи) является рецептором ряда цитокинов - IL-8, MCP-1, RANTES, PF4 (CXCL4), ENA-78 (CXCL5), NAP-2 (CXCL7), NAP-3 (CXCL1). (CXCL2) [3,7,8]. DARC идентифицирован в эритроцитах, ретикулоцитах, эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках посткапиллярных венул селезенки, эндотелиальных клетках почек, печени, легочных сосудов и некоторых типах нейронов центральной нервной системы [3,9].

DARC может образовывать гетеродимеры с рецептором CCR5. При этом нарушается процесс передачи сигнала через CCR5 [4, 10]. DARC регулирует уровни циркулирующих цитокинов, а хемокины участвуют в трансцитозе и регуляции миграции лейкоцитов [1,3]. Ген DARC расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q23.2). Мутация 46T\squareC в промоторной области гена связана с уровнем экспрессии рецептора DARC. Мутации в rs12075 (Asp42Gly), rs2427837, rs3027012, rs3027016, rs863002 связаны с DARC-опосредованной регуляцией уровней циркулирующих хемокинов [4, 12]. Аллель 46C встречается в популяциях стран Африки к югу от Сахары, а аллель 46T — в популяциях Европы. Обнаружена корреляция между экспрессией DARC и восприимчивостью к ВИЧ-инфекции [2,9]. Частота гомозигот 46C/ C составляет 70% среди ВИЧ-инфицированных афроамериканцев и 60 % среди ВИЧ-неинфицированных. Отсутствие рецептора DARC связано с повышенной восприимчивостью к ВИЧ-инфекции. Наличие «нулевого» генотипа связано с медленным прогрессированием заболевания [2,9,14].

SDF-1 (CXCL12) является лигандом рецептора CXCR4, который является одним из основных корецепторов, опосредующих связывание Т-тропных штаммов ВИЧ-1 с клетками-мишенями [4, 9]. Он заставляет SDF-1 связываться со своим рецептором и, следовательно, предотвращает связывание рецептора с ВИЧ [2]. SDF-1 кодируется геном CXCL12, расположенным на хромосоме 10 (10q11). SDF-1 усиливает хемотаксис, подавляет апоптоз. Мутация SDF1-3'A в гомозиготном состоянии связана со значительным увеличением экспрессии хемокинов и, как следствие, эффективной блокировкой Т-тропных штаммов ВИЧ [4, 11]. Данные о влиянии мутации SDF1-3'A на развитие ВИЧ-инфекции при СПИДе противоречивы: по сравнению с гетерозиготами гомозиготы по SDF1-3'A имеют более медленное прогрессирование заболевания и ускоренное развитие СПИДа [2, 7]. Это связано с тем, что мутантные формы рецепторов CCR5 D 32 и CCR2-64I действуют против штаммов R5 вируса, а SDF-1-3'A против штаммов X4 [1,9]. Наиболее высокая частота аллеля SDF1-3'A наблюдается в странах Океании (72%). Среди коренных жителей Африки этот аллель практически не встречается. Частота встречаемости аллеля SDF1-3'A в других исследованных популяциях колеблется от 3 до 43% [2,4].

Белок MIP-1 α (CCL3) кодируется геном CCL3, расположенным на хромосоме 17 (17q12). MIP-1 α является лигандом рецепторов CCR1, CCR4 и CCR5 и активирует лейкоциты в острой стадии воспаления. Уровень MIP-1 α в организме человека во многом зависит от количества копий гена CCL3, кодирующего этот белок [2].

Ряд полиморфизмов, расположенных в кодирующей и не кодирующей областях гена CCL3, ассоциирован с устойчивостью к ВИЧ-инфекции и прогрессированием ВИЧ-инфекции в СПИД [4, 8]. Наибольшее количество копий гена CCL3L1 (или MIP1 α P) обнаружено у представителей африканского населения [3]. Мутация 459CaT (rs2282674), расположенная в интроне гена CCL3L1, связана с повышенной скоростью прогрессирования заболевания [2, 10]. Бета-белок MIP-2 кодируется геном CCL4, расположенным на хромосоме 17 (17q11.2). MIP-2b является лигандом рецептора CCR5 и имеет высокую степень гомологии с MIP-1 α (CCL3). Он служит хемотрактантом для NK-клеток, моноцитов и ряда других иммунных клеток [1,4]. MIP-2 β является основным супрессорным фактором ВИЧ, продуцируемым CD8 $^+$ Т-клетками, в основном CD8 $^+$ Т-клетками памяти [5].

Ген CCL4 экспрессируется в двух аллельных формах: L1 и L2. У лиц, гомозиготных по аллелю L2, уровень транскрипции этого гена снижен по сравнению с гомозиготами L1/L1. Час-

тота аллеля L2 у ВИЧ-инфицированных достоверно выше, чем в группе здоровых доноров [2,10]. Снижение экспрессии гена CCL4 приводит к снижению конкуренции с ВИЧ-1 за связывание с рецептором CCR5, который ВИЧ использует для слияния с клеткой-мишенью [2, 13].

Белок MCP-1 является лигандом для рецептора CCR2. CCL2 участвует в ряде физиологических и патологических процессов, включая патогенез ВИЧ-инфекции (СПИД) [5,6]. Ген CCL2, кодирующий MCP-1, расположен на хромосоме 17 (17q11.2-q21.1). Анализ кластера генов CCL2-CCL7-CCL11 выявляет полиморфизмы, приводящие к снижению восприимчивости к ВИЧ-инфекции [4,8]. Было показано, что полиморфизм -2578G, расположенный в промоторной области гена CCL2, связан со сниженным риском заражения ВИЧ-1. Неоднородность распределения аллелей, связанных с устойчивостью или предрасположенностью к ВИЧ-инфекции (СПИД), сильно различается у разных рас и популяций, что сказывается на динамике эпидемии в разных регионах мира и в разных популяциях. Поэтому важно дальнейшее изучение механизмов устойчивости к ВИЧ-инфекции и лежащих в их основе генетических факторов.

Заключение: Как целесообразность, так и принципиальное значение таких исследований определяются отчетливым практическим аспектом, поскольку результаты этих исследований открывают путь к новым возможностям в формировании целенаправленных стратегий в отношении последствий болезни, а также в профилактике обострения ВИЧ-инфекции и повышение эффективности лечения.

Литература:

1. Лиму С., Ле Клерк С., Кулонж К., Карпантье В., Дина К., Делано О., Лабиб Т., Тайнг Л., Сладек Р., Дево К., Рацимандреси Р., Монтез М., Spadoni JL, Lelievre JD, Levy Y., Therwath A., Schachter F., Matsuda F., Gut I., Froguel P., Delfraissy JF, Hercberg S., Zagury JF Общегеномное ассоциативное исследование непрогрессирования СПИДа Когорта подчеркивает роль, которую играют гены HLA (исследование ANRS Genomewide Association Study 02). Дж. Заразить. Дис. 2009 г.; 199(3):419–426. DOI: 10.1086/596067.
2. Хаитов Р.М. СПИД. 2-е изд., перераб. я доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 496. [Хаитов Р.М. СПИД. 2-е издание, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 496].
3. Кофиади И.А., Ребриков Д.В., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Распространение аллелей генов CCR5, CCR2 и SDF1, ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ-

- инфекциям, в российской популяции. Док. акад. наука 2007 г.; 415 (6): 842–845. [Кофиади И.А., Ребриков Д.В., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Аллельное распределение полиморфизмов генов CCR5, CCR2 и SDF1, ассоциированное с устойчивостью к ВИЧ-1/СПИДу в популяциях России. Док. биол. науч. 2007 г.; 415 (6): 842–845 (на русс.)]. DOI: 10.1134/s0012496607040217.
4. Кофиади И.А., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Сидорович И.Г., Карамов Е.В. Генетический полиморфизм у человека и устойчивость к ВИЧ/СПИДу. Популяционный аспект. Иммунология. 2009 г.; 30 (4): 196–200. Кофиади И.А., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Сидорович И.Г., Карамов Е.В. Генетический полиморфизм человека и устойчивость к ВИЧ/СПИДу. Население аспект. Иммунология. 2009 г.; 30 (4): 196–200 (in Russ.).
5. Говоровская И., Хромова Е., Сулова Т., Алексеев Л., Кофиади И. Частота мутации CCR5del32 в популяциях русских, татар и башкир Челябинской области, Россия. Арка Иммунол. тер. Эксп. (Варш.). 2016; 64 (Приложение 1): 109–112. DOI: 10.1007/s00005-016-0429-3.
6. Ярмухамедова Н. А. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты нейробруцеллеза по данным областной инфекционной клинической больницы города Самарканда // Вестник науки и образования. – 2020. – №. 18-2 (96). – С. 72-77.
7. Шодиева Д. А., Ташпулатов Ш. А. Осложнения при пищевом ботулизме (литературный обзор) // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 5.
8. Шодиева Д. А., Ташпулатов Ш. А. Критерии тяжести основного процесса при ботулизме у детей // Children's Medicine of the North-West. – 2020. – Т. 8. – №. 1. – С. 403-403.
9. Шодиева Д. А., Ташпулатов Ш. А., Джумаева Н. С. Внешнее дыхание при ботулизме у детей в зависимости от степени тяжести основного процесса // Вопросы науки и образования. – 2021. – №. 6 (131). – С. 35-43.
10. Ярмухамедова Н. А. и др. Clinical and epidemiological aspects of neurobrucellosis according to the information of samarkand municipal infectious diseases hospital // Вестник науки и образования. – 2020. – №. 14-2. – С. 61-66.
11. Sobirovna D. N., Zakirovna U. G., Abdusalolovna S. D. Post-covid syndrome in new coronavirus infection // Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 1106-1112.
12. Рузиева М., Шукуров Ф., Шодиева Д. Самарканд вилоятида оив инфекцияси эпидемиологик аспекти // Журнал вестник врача. – 2014. – Т. 1. – №. 01. – С. 11-13.
13. Курбонова Л. и др. Бруселлэз билан оғриган беморларда электрокардиограмминг ўзига хос хусусиятлари // Журнал вестник врача. – 2014. – Т. 1. – №. 01. – С. 6-7.
14. Юсупова Н., Шодиева Д. Ботулизмнинг замонавий аспекти // Журнал вестник врача. – 2014. – Т. 1. – №. 01. – С. 20-21.
15. Джумаева Н., Абдухамитова М., Шодиева Д. Клинико-лабораторная характеристика паротитной вирусной инфекции у взрослых в современных условиях // Журнал вестник врача. – 2012. – Т. 1. – №. 04. – С. 54-57.
16. Рустамова Ш.А., Ерназаров А.М. Клинические проявления хронического вирусного гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы биологии и медицины. - 2014 - №3. - С. 112.
17. Ярмухамедова Н. А. и др. Функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с хроническими формами бруцеллеза // Достижения науки и образования. – 2020. – №. 4 (58). – С. 56-60.
18. Yarmukhamedova N. A. et al. Functional changes in the cardiovascular system in patients with chronic forms of brucellosis." // Achievements of science and education. – 2020. – №. 4. – С. 58.
19. Ярмухамедова Н. А., Узакова Г. З. Оптимизация терапии постковидного синдрома при новой коронавирусной инфекции // Science and Education. – 2023. – Т. 4. – №. 3. – С. 159-167.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Зиядуллаев Ш.Х., Ярмухамедова Н.А., Шодиева Д.А., Вахобова Н.Ш.

Резюме. Восприимчивость к ВИЧ-инфекции, как и динамика развития заболевания, индивидуальны. Раскрытие генетической основы естественной устойчивости к ВИЧ имеет важное значение для разработки эффективных стратегий борьбы с болезнями. Данный литературный обзор посвящен анализу аллельных вариантов специфических генов, кодирующих рецепторы и их лиганды участвующие в процессе проникновения вируса в клетку-мишень. Эти аллельные варианты и их комбинации могут влиять на сопротивляемость или восприимчивость человека к ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ, гены, аллели, патогенез, рецепторы, устойчивость/восприимчивость к ВИЧ-инфекции.