

УДК 578.28HIV:578.23
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-131-141>

Генетические факторы, влияющие на проникновение ВИЧ в клетку-мишень

Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А., Гудима Г.О.

*Институт иммунологии
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24*

РЕЗЮМЕ

Восприимчивость к ВИЧ-инфекции, а также динамика развития заболевания носят индивидуальный характер. Раскрытие генетических основ естественной резистентности к ВИЧ чрезвычайно важно для выработки эффективных стратегий контроля заболевания. Обзор посвящен анализу аллельных вариантов генов хозяина, которые кодируют рецепторы и их лиганды, участвующие в процессе проникновения вируса в клетку-мишень. Эти аллельные варианты и их сочетания способны оказывать значимое влияние на устойчивость либо чувствительность индивидуума к ВИЧ-инфекции, а также могут быть ассоциированы со скоростью прогрессии ВИЧ-инфекции в СПИД.

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

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании статьи.

Для цитирования: Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А., Гудима Г.О. Генетические факторы, влияющие на проникновение ВИЧ в клетку-мишень. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 131–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-131-141>.

УДК 578.28HIV:578.23
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-131-141>

Genetic factors influencing HIV entry into target cells

Khaitov R.M., Alexeev L.P., Kofiadi I.A., Gudima G.O.

*Institute of Immunology
24, Kasbirskeye Sh., Moscow, 115478, Russian Federation*

ABSTRACT

Susceptibility to HIV and the dynamics of HIV infection progression to AIDS are dependent on unique individual factors. Revealing genetic features of natural resistance to HIV infection is of great importance

✉ Гудима Георгий Олегович, e-mail: goudima@mail.ru.

for the development of effective strategies for disease control. This review presents an analysis of host gene alleles coding receptors and their ligands participating in viral entrance to target cell. These allelic variants and their combinations can have a significant influence on the individual resistance/sensitivity to HIV infection and may be associated with the HIV infection progression to AIDS.

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

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Khaitov R.M., Alexeev L.P., Kofiadi I.A., Gudima G.O. Genetic factors influencing HIV entry into target cells. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 131–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-131-141>.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск и идентификация вариантов генов, ассоциированных с особенностями (устойчивость или чувствительность, предрасположенность, характер течения) заболевания, имеют важное значение для совершенствования эпидемиологического прогнозирования, улучшения диагностики, развития персонализированного подхода к лечению пациентов. Особую значимость такие исследования приобретают в контексте борьбы с социально значимыми инфекционными заболеваниями, к числу которых относятся ВИЧ-инфекция (СПИД), гепатиты В и С, туберкулез, малярия и ряд других. Учет индивидуальных генетических маркеров предрасположенности и устойчивости человека к инфекционным заболеваниям позволяет улучшить определение риска заболевания, усовершенствовать стратегии профилактики, повысить эффективность вакцинации и противовирусной терапии. В настоящем обзоре рассматриваются варианты генов, ассоциированные с индивидуальной устойчивостью/чувствительностью к ВИЧ-инфекции.

Когортные и популяционные исследования показали индивидуальный характер чувствительности к ВИЧ-инфекции, а также гетерогенность развития заболевания у отдельных индивидуумов. Обнаружены индивидуумы, которые остаются неинфицированными, несмотря на повторяющиеся контакты с вирусом (постоянно серонегативные лица с высоким риском ВИЧ-инфекции, highly exposed permanently seronegative, HEPS), т. е. обладают определенной устойчивостью к инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных лиц выявлены «долговременные непрогрессоры» (long term non-progressors, LTNP) – индивидуумы, у которых без применения антиретровирусной терапии

вирусная нагрузка в течение длительного времени сохраняется на относительно низком уровне и наблюдается замедленное развитие заболевания. В обеих группах описаны сходные характеристики иммунного ответа, в том числе образование нейтрализующих антител и эффекторных клеток, направленных против сходных антигенов, что может препятствовать проникновению и распространению вируса.

Понимание механизмов естественной устойчивости к ВИЧ-инфекции имеет важное значение для разработки новых антивирусных стратегий, в том числе создания инновационных вакцинных конструкций и методов генотерапии [1, 2]. Установлению генов хозяина, влияющих на различные этапы жизненного цикла ВИЧ, изучению их полиморфизма и оценке роли аллельных вариантов в развитии заболевания посвящены многочисленные исследования [3–12]. При объяснении повышенной или пониженной восприимчивости к ВИЧ-инфекции рассматриваются генетические особенности, характеристики врожденного и адаптивного иммунитета, мутации или аттенуация вируса.

Устойчивость или чувствительность к ВИЧ-инфекции и динамика развития СПИДа в значительной степени определяются аллельным состоянием ряда генов хозяина, которые можно отнести к одной из двух категорий:

1. Гены хозяина, которые вовлечены в жизненный цикл ВИЧ от момента входа вируса в клетки-мишени до внутриклеточных процессов, обеспечивающих репликацию вируса и выход из клетки новых вирусных частиц.

2. Гены хозяина, связанные с функционированием его иммунной системы и специфическими защитными антиретровирусными механизмами.

Использование технологий широкогеномных исследований Genome-Wide Association Studies позволило получить наиболее полное представление о влиянии изменчивости генома человека на индивидуальные особенности протекания ВИЧ-инфекции [7, 12]. В обзоре будут рассмотрены гены человека, участвующие в процессе проникновения вируса в клетку-мишень.

ГЕНЫ РЕЦЕПТОРОВ ХЕМОКИНОВ

Для входа ВИЧ в клетки-мишени требуется наличие функционально активных поверхностных рецепторов CD4 и корецепторов. Для М-тропных штаммов вируса основным корецептором служит хемокиновый рецептор CCR5, для Т-тропных штаммов вируса – CXCR4. В качестве минорных корецепторов ВИЧ-1 могут выступать CCR2, CX3CR1 и другие хемокиновые рецепторы, а также рецепторы DC-SIGN (CD209) на дендритных клетках и SDC2 на клетках эндотелия. Полиморфизм любого из этих рецепторов может привести либо к повышенной восприимчивости, либо наоборот – устойчивости к ВИЧ-инфекции. Кроме того, связывание лигандов с соответствующими корецепторами (CCL5, CCL3, CCL3L1 и CCL4 для CCR5 и CXCL12 для CXCR4) может в различной степени предотвращать вход ВИЧ в клетки. Полиморфизм этих лигандов влияет как на индивидуальную восприимчивость к ВИЧ-инфекции, так и на прогрессию заболевания [2, 11, 13–16].

Ген рецептора CXCR4

Значимых полиморфизмов рецептора CXCR4 не описано. Функциональный рецептор CXCR4 необходим для нормального индивидуального развития организма [17]. Появление штаммов ВИЧ-1, использующих CXCR4 для инфицирования клеток-мишеней, ассоциировано с ускорением прогрессии заболевания и усилением потери CD4⁺-Т-клеток [2, 16, 18].

Ген рецептора CCR5

Наличие или отсутствие полноразмерного и нормально функционирующего рецептора CCR5 не влияет на осуществление важных процессов жизнедеятельности человека, в том числе и на функционирование иммунной системы [19]. Таким образом, ингибиторы функциональной активности рецептора CCR5 могут быть использованы для подавления ВИЧ-инфекции *in vivo* без существенных побочных эффектов для человека.

Ген CCR5 расположен на коротком плече хромосомы 3 в составе кластера генов, кодирующих и другие хемокиновые рецепторы (CCR1, CCR2, CCR3, CCRL2, CCRX, CCXCR1). Обнару-

жено более 10 мутаций в промоторной области гена CCR5 и более 20 мутаций – в его кодирующей части. Для ряда этих мутаций была показана ассоциация с устойчивостью к ВИЧ-инфекции и скоростью прогрессии заболевания [16, 20, 21].

Делеция 32 пар нуклеотидов в кодирующей области гена CCR5, которая соответствует второй внеклеточной петле трансмембранного белка, приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному окончанию трансляции. В результате белок CCR5 лишается трех трансмембранных сегментов и теряет функциональность. Этот мутантный аллель обозначается как Δ32 (rs333). Нормальный белок CCR5 имеет молекулярную массу 46 кДа и содержит 352 аминокислотных остатка, в то время как мутантный вариант белка имеет молекулярную массу 30 кДа и содержит 215 аминокислотных остатков [22].

Аллель CCR5Δ32 встречается у 4–15% этнических европейцев, его наибольшая частота отмечается в Северной Европе [20, 23]. Гомозиготный генотип D32/D32 распространен среди HEPS и не выявлен среди нескольких тысяч обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Частота встречаемости мутации CCR5Δ32 в группе LTNP существенно не отличается от частоты ее встречаемости в основной популяции [14]. У жителей Африки, расположенной южнее Сахары, этот мутантный аллель отсутствует, хотя именно там отмечено наибольшее число случаев ВИЧ-инфекции и выявлены многочисленные группы HEPS [24].

Мононуклеарные клетки периферической крови, выделенные от HEPS с гомозиготной мутацией CCR5Δ32/D32, были абсолютно устойчивы к инфицированию вирусами фенотипа R5 и восприимчивы к инфицированию штаммами вируса фенотипа X4. Аллель CCR5Δ32 препятствует инфицированию гомозиготных индивидуумов R5-штаммами ВИЧ-1 при половом контакте, обуславливает частичную устойчивость к инфицированию ВИЧ-1 фенотипа R5X4 и существенно замедляет прогрессию ВИЧ-инфекции у гетерозиготных носителей [25].

Гомозиготность по CCR5Δ32 не гарантирует абсолютной защиты от ВИЧ-инфекции [2, 4, 20, 26–28]. У ВИЧ-инфицированных индивидуумов, гетерозиготных по CCR5Δ32, наблюдается замедленная прогрессия заболевания. Фенотипический эффект гетерозиготности по CCR5Δ32 проявляется в снижении экспрессии функциональных молекул этого корецептора на поверхности клетки по сравнению с гомозиготным «диким» типом. Как следствие, для ВИЧ-1 в организме хозяина с гетерозиготным генотипом уменьшается возможность

связаться со своим корецептором, что замедляет распространение вируса в организме [2, 4, 19, 29].

Обнаружены индивидуумы, гетерозиготные по мутации CCR5 Δ 32, клетки которых имели абсолютную устойчивость к R5-вирусам *in vitro*. Впоследствии было показано, что причиной этого служит достаточно редкая мутация CCR5 303TaA (M303, C101X, rs1800560). В положении 303 нуклеотидной последовательности гена CCR5 происходит замена TaA, приводящая к преждевременному образованию стоп-кодона. В результате нарушается функциональность образующегося мутантного корецептора и блокируется вход R5-штаммов ВИЧ в клетку-мишень [30, 31].

Сочетание в генотипе аллелей CCR5 Δ 32 и CCR5m303A приводит к наибольшей устойчивости к ВИЧ-инфекции [15]. Обе эти мутации были обнаружены исключительно у индивидуумов европейского происхождения. Средняя частота протективных мутантных аллелей CCR5 Δ 32 и CCR5m303A составила 10 и 0,2% соответственно [32].

С ускоренной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД ассоциирован аллель CCR5P1 (rs113552054) [11, 19]. Ассоциация с ускоренным развитием ВИЧ-инфекции и ее прогрессией в СПИД показана для мутации 59029AaG (rs1799987) в первом интроне гена CCR5. У пациентов с генотипом 59029A/A, не имеющих аллелей CCR5 Δ 32 или CCR2-64I, отмечена ускоренная прогрессия ВИЧ-инфекции в СПИД по сравнению с носителями генотипов 59029G/G или 59029A/G [20].

Ген рецептора CCR2

Хемокиновый рецептор CCR2 – минорный корецептор для M-тропных штаммов ВИЧ-1. Ген CCR2, расположенный на хромосоме 3 в области 3p21, кодирует две изоформы рецептора (CCR2A и CCR2B). Хорошо изучена мутация CCR2-V64I (rs1799864), которая приводит к замене AaG в 190-й позиции последовательности гена CCR2, в результате которой аминокислота валин заменяется на изолейцин в 64-й позиции последовательности белка. Мутантный аллель CCR2-64I ассоциирован с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции в СПИД по доминантному типу. Аллель CCR2-64I наиболее распространен в популяциях континентальной Азии и Африки, где его частота превышает 35%. В странах Европы частота этого аллеля несколько ниже, наиболее редко он встречается в странах Океании [2, 24].

Защитный эффект варианта CCR2-64I проявляется как у гомозигот, так и у гетерозигот. Молекулярный механизм, лежащий в основе защитного эффекта данной мутации, не ясен. Мутация

расположена в трансмембранном домене и не может влиять на эффективность проникновения ВИЧ в клетку, она не вызывает изменения количества рецепторов CCR2 и не влияет на передачу сигнала от CCR2-специфичных лигандов. Предполагается, что протективный эффект CCR2-64I имеет опосредованный характер. В частности, высказывалась гипотеза, что мутация CCR2-V64I снижает экспрессию корецептора CCR5, однако достоверной ассоциации между полиморфизмом CCR2-V64I и уровнем экспрессии CCR5 обнаружить не удалось [2, 26].

Ген рецептора DC-SIGN (CD209)

Этот рецептор экспрессируется на макрофагах и дендритных клетках [33]. Связывание ВИЧ-1 с дендритными клетками осуществляется в результате взаимодействия gp120 с молекулами DC-SIGN. Дендритные клетки переносят комплекс DC-SIGN/ВИЧ-1 в лимфоузлы к CD4⁺-Т-лимфоцитам и способствуют их инфицированию за счет взаимодействия между DS-SIGN и ICAM-3 [20, 34, 35].

Ген CD209 (CLEC4M), кодирующий рецептор DC-SIGN, расположен на хромосоме 19 в области 19p13.2-3. Обнаружена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма 366C \rightarrow T (rs2277998) в промоторной области этого гена с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции при вертикальном пути передачи. Для исследованной группы аллель –366T оказался протективным. Достоверных различий в частотах аллелей –366T и –366C в группах здоровых и ВИЧ-инфицированных лиц не выявлено [20]. Некоторые другие маннозные рецепторы на поверхности дендритных клеток способны ингибировать инфицирование T-клеток штаммами R5, X4 и R5X4 [36].

Ген рецептора DARC (CD234)

Белок DARC (Даффи-антиген) является рецептором ряда цитокинов – ИЛ-8, MCP-1, RANTES, PF4 (CXCL4), ENA-78 (CXCL5), NAP-2 (CXCL7), NAP-3 (CXCL1/CXCL2) [37, 38]. DARC выявлен на эритроцитах, ретикулоцитах, эпителиальных клетках, на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул селезенки, почки, печени, эндотелиальных клетках сосудов легких, на некоторых типах нейронов в ЦНС [39]. DARC необходим для проникновения малярийного плазмодия в эритроциты. Большинство африканцев, у которых отсутствует Даффи-антиген, резистентны к малярии [37].

DARC способен формировать гетеродимеры с рецептором CCR5. При этом нарушается процесс передачи сигнала через CCR5 [40]. DARC регули-

рует уровень циркулирующих цитокинов, а также участвует в транцитозе хемокинов и регуляции миграции лейкоцитов [41–43]. Ген *DARC* локализован на длинном плече хромосомы 1 (1q23.2). Мутация 46Т→С в промоторной области гена связана с уровнем экспрессии рецептора *DARC*. Мутации rs12075 (Asp42Gly), rs2427837, rs3027012, rs3027016, rs863002 связаны с *DARC*-опосредованной регуляцией уровня циркулирующих хемокинов [42]. Наличие «нулевого» аллеля 46С в гомозиготной форме приводит к полному подавлению экспрессии *DARC* в эритроцитах и, как следствие, к резистентности к малярийному плазмодию. Гомозиготы 46С/С чаще всего встречаются в регионах наибольшего распространения этого патогена. Аллельный вариант 46С закреплен в популяциях, проживающих в Африке южнее Сахары, аллель 46Т закреплен в европейских популяциях.

Обнаружена связь экспрессии *DARC* и восприимчивости к ВИЧ-инфекции [29]. Частота гомозигот 46С/С среди ВИЧ-инфицированных афроамериканцев составляет 70%, а среди ВИЧ-неинфицированных – 60%. Отсутствие рецептора *DARC* ассоциировано с увеличением восприимчивости к ВИЧ-инфекции. Наличие «нулевого» генотипа связано с замедленной прогрессией заболевания [29, 44, 45].

ГЕНЫ ХЕМОКИНОВ – ЛИГАНДОВ КОРЕЦЕПТОРОВ

Хемокины являются естественными лигандами корецепторов, которые ВИЧ использует для входа в клетки-мишени. Они оказывают влияние на вход ВИЧ в клетки-мишени за счет конкуренции с вирусом за связывание с корецептором и путем снижения экспрессии корецепторов на поверхности клеток в результате интернализации после взаимодействия с лигандом. В генах, кодирующих *RANTES*, воспалительные белки макрофагов *MIP1α* и *MIP1β*, фактор *SDF-1*, описаны полиморфизмы, ассоциированные с дифференциальной восприимчивостью к ВИЧ-инфекции.

Ген *CCL5 (SCYA5)*

Хемокин *RANTES (CCL5)* служит лигандом для хемокиновых рецепторов *CCR1*, *CCR3*, *CCR5* и является хемоаттрактантом для моноцитов и Т-клеток фенотипа $CD4^+/CD45RO^+$. *RANTES* способен существенно подавлять репликацию ВИЧ *in vitro* [46]. Снижение уровня его экспрессии *in vivo* ускоряет прогрессию ВИЧ-инфекции в СПИД. При повышенной экспрессии *RANTES* наблюдается обратный эффект [47].

RANTES кодируется геном *CCL5 (SCYA5)*, который расположен на хромосоме 17 (17q11.2). Полиморфизмы, расположенные в регуляторных областях гена *CCL5*, сгруппированы в гаплогруппы и модулируют экспрессию этого гена. Эти полиморфизмы могут быть связаны с индивидуальными различиями в восприимчивости к ВИЧ и прогрессии заболевания [13–15, 19].

Мутации *RANTES* –403G/A (rs 2107538) и –28C/G (rs117719740) в промоторном участке гена *CCL5 (SCYA5)* оказывали модулирующее воздействие на уровень транскрипции этого гена *in vitro*. Расширенный мета-анализ показал, что полиморфизмы –403G/A и –28C/G значимо ассоциированы с пониженной чувствительностью к ВИЧ-инфекции. Связь полиморфизмов –403G/A и –28C/G с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции не подтвердилась [46]. Полиморфизм In1.1T/C в первом интроне гена *CCL5* связан со снижением продукции *RANTES*. Этот полиморфизм ассоциирован с повышенным риском ВИЧ-инфекции, а у ВИЧ-инфицированных пациентов-носителей In1.1T/C наблюдается ускорение прогрессии заболевания [46, 48].

Ген *CXCL12 (SDF-1, CXCL12)*

SDF-1 (CXCL12) является лигандом рецептора *CXCR4* – одного из основных корецепторов, обеспечивающих слияние Т-тропных штаммов ВИЧ-1 с клетками-мишенями [49]. Связывание *SDF-1* с рецепторами приводит к интернализации последних и, как следствие, предотвращает связывание рецепторов с ВИЧ [20]. *SDF-1* кодируется геном *CXCL12*, который локализован на хромосоме 10 (10q11). *SDF-1* представлен в виде нескольких изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга: *SDF-1α* (89 аминокислотных остатков), *SDF-1β* (93 аминокислотных остатка), *SDF-1γ* (119 аминокислотных остатков), *SDF-1δ* (140 аминокислотных остатков), *SDF-1ε* (90 аминокислотных остатков) и *SDF-1φ* (100 аминокислотных остатков) [50]. Выявлены мембранная, внутриклеточная и растворимая формы этого хемокина. Клетками-мишенями *SDF-1 (CXCL12)* служат в основном лимфоциты и моноциты, он также является хемоаттрактантом для лейкоцитов [49]. *SDF-1* усиливает хемотаксис, ингибирует апоптоз, стимулирует пролиферацию.

Точечная замена G→A в 3'-нетранслируемой области *CXCL12* приводит к образованию варианта *CXCL12-3'A (SDF1-3'A)*. Эта мутация расположена в области двух блоков высококонсервативных нуклеотидных последовательностей. Мутация *SDF1-3'A* в гомозиготном состоянии

ассоциирована с существенным увеличением экспрессии хемокинов и, как следствие, с эффективным блокированием Т-тропных штаммов ВИЧ [19, 49, 51]. Данные о влиянии мутации SDF1-3'A на развитие ВИЧ-инфекции в СПИД противоречивы: наблюдалось как замедление прогрессии заболевания, так и ускоренное развитие СПИДа для гомозигот SDF1-3'A по сравнению с гетерозиготами или гомозиготами по аллелю дикого типа [20, 27]. Сочетание в индивидуальном генотипе аллеля SDF1-3'A в гомозиготной форме с протективными аллелями CCR5-Δ32 и CCR2-64I увеличивает суммарный защитный эффект против ВИЧ-инфекции. Это связано с тем, что мутантные формы рецепторов CCR5Δ32 и CCR2-64I противодействуют R5-штаммам вируса, в то время как SDF1-3'A противодействует X4-штаммам [19]. Наибольшая частота аллеля SDF1-3'A наблюдается в странах Океании (72%). Среди коренного населения Африки данный аллель практически не встречается. Частота встречаемости аллеля SDF1-3'A в других обследованных популяциях варьирует от 3 до 43% [24].

Ген CCL3 (MIP-1α, CCL3)

Белок MIP-1α (CCL3) кодируется геном CCL3, который расположен на хромосоме 17 (17q12). MIP-1α является лигандом рецепторов CCR1, CCR4 и CCR5, активирует и рекрутирует полиморфноядерные лейкоциты в острой фазе воспаления. Уровень MIP-1α в организме человека в значительной степени зависит от количества копий гена CCL3, кодирующего этот белок [52].

Ряд полиморфизмов, расположенных в кодирующих и некодирующих областях гена CCL3, ассоциирован как с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, так и с прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД [48]. Полиморфизм по числу копий гена CCL3L1 (или MIP1αP) ассоциирован с устойчивостью к ВИЧ-инфекции и замедленным развитием заболевания. Наибольшее число копий этого гена обнаружено у представителей африканского населения [53]. Мутация 459CaT (rs2282674), расположенная в интроне гена CCL3L1, ассоциирована с увеличением скорости развития заболевания [20].

Ген CCL4 (MIP-2β, CCL4)

Белок MIP-2β кодируется геном CCL4, расположенным на хромосоме 17 (17q11.2). MIP-2β является лигандом рецептора CCR5 и имеет высокий уровень гомологии с MIP-1α (CCL3). Он служит хемоаттрактантом для НК-клеток, моноцитов и ряда других иммунцитов [54]. MIP-2β

представляет собой основной ВИЧ-супрессирующий фактор, продуцируемый CD8⁺-Т-клетками, в основном – CD8⁺-Т-клетками памяти [55].

Ген CCL4 представлен двумя аллельными формами: L1 и L2. У индивидуумов, гомозиготных по аллелю L2, уровень транскрипции этого гена снижен по сравнению с гомозиготами L1/L1. У ВИЧ-инфицированных пациентов частота аллеля L2 оказалась достоверно выше, чем в группе здоровых доноров [20]. 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, 23, 27].

Ген CCL2 (MCP-1, CCL2)

Белок MCP-1 является лигандом рецептора CCR2. CCL2 участвует в ряде физиологических и патологических процессов, в том числе в патогенезе ВИЧ-инфекции (СПИДа) [56, 57].

Ген CCL2, кодирующий MCP-1, расположен на хромосоме 17 (17q11.2-q21.1). Анализ кластера генов CCL2-CCL7-CCL11 выявил полиморфизмы, приводящие к уменьшению восприимчивости к ВИЧ-инфекции [48, 58]. Наиболее вероятно, причиной уменьшения индивидуальной восприимчивости является увеличение уровня экспрессии хемокинов. В частности, показана ассоциация полиморфизма –2578G, расположенного в промоторной области гена CCL2, со снижением риска заражения ВИЧ-1. Наличие мутантного аллеля приводило к изменению связывания транскрипционного фактора IRF-1 и, как следствие, к увеличению экспрессии CCL2 [59].

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПРИИМЧИВОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Наиболее достоверная ассоциация генотипа с устойчивостью или восприимчивостью к ВИЧ-инфекции показана для аллелей CCR5Δ32 (rs333), CCR2-64I (rs1799864) и SDF1-3'A (rs1801157). Защитный эффект аллелей CCR5Δ32 и CCR2-64I имеет доминантный, а SDF1-3'A – рецессивный характер [2, 4–9, 60]. Эффект проявляется в устойчивости носителей определенных сочетаний аллелей указанных генов к ВИЧ-инфекции, а также в замедлении развития СПИДа. В различных расах и популяциях защитные аллели представлены гетерогенно, поэтому выяснение особенностей их распределения является одним из важных параметров, характеризующих эпидемиологические особенности данного региона или этнической группы. В широкомасштабных исследова-

дованиях эпидемиологических когорт, состоящих из представителей различных рас, было оценено влияние указанных протективных аллельных вариантов на динамику развития симптомов СПИДа и смертность в группах ВИЧ-инфицированных пациентов. На основании полученных данных были рассчитаны коэффициенты, характеризующие относительный риск развития заболевания по тому или иному сценарию в зависимости от генотипа [1–10].

Россия является одним из наиболее многонациональных государств, где проживают представители двух рас – европеоидной и монголоидной, включающие большое количество этнических и субэтнических групп. В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России были выполнены исследования особенностей распределения протективных аллелей на территории России и ряда стран СНГ [2–5, 10]. Проведен анализ образцов ДНК, полученных от здоровых ВИЧ-неинфицированных взрослых представителей 10 этнических групп, не связанных кровным родством: коренного населения Архангельской области (поморы), Вологодской области, гагаузов, украинцев, татар, удмуртов, чеченцев, казахов, киргизов и тувинцев. В каждом образце определяли наличие аллелей CCR5D32, CCR2-64I и SDF1-3'A.

Аллель CCR5D32 наиболее часто представлен в группе поморов. Здесь высока доля гомозиготных генотипов, связанных с пониженным риском ВИЧ-инфекции, а также гетерозиготных генотипов, ассоциированных с замедленным развитием заболевания. В изученных Восточно-Европейских популяциях частота аллеля CCR5D32 совпадает со средними значениями, характерными для Центральной Европы. Этот аллель одинаково представлен в группах украинцев, русских из Вологодской области и гагаузов. Наименьшая частота аллеля CCR5D32 была отмечена в популяциях тувинцев, казахов, киргизов и чеченцев (центральноазиатская и северо-кавказская группы).

Казахи и киргизы принадлежат к южно-сибирской этнической группе, сформированной с участием европеоидной и монголоидной рас, а тувинцы являются представителями монголоидной расы. В этих случаях полученные данные соотносятся с результатами проводимых ранее исследований, демонстрирующих низкую распространенность варианта CCR5D32 в популяциях азиатского региона [24]. В выборках чеченцев, татар и удмуртов отмечены пониженные частоты аллеля CCR5D32 по сравнению с восточно-европейскими популяциями. Таким образом, распределение аллеля CCR5D32 в изученных регионах,

как и в изученных ранее популяциях Европы и Азии, характеризуется отрицательным градиентом в направлении с севера на юго-восток.

Гетерогенность распределения протективного аллеля CCR5D32 на территории изученных регионов связана, в первую очередь, с участием европеоидного и монголоидного компонентов в этногенезе народов, проживающих на территории России. Полученные нами результаты подтверждают и дополняют существующие данные молекулярно-генетического анализа пространственной структуры генофонда восточно-европейских и центральноазиатских народов.

В отношении аллеля CCR2-64I наиболее значимые отличия от других групп были обнаружены в популяциях казахов и киргизов (центральноазиатская группа). В популяции чеченцев частота аллеля ниже, чем в центральноазиатской группе, однако выше относительно других рассмотренных выборок. В пределах Восточно-Европейской и Волго-Уральской этнографических групп обнаружены достоверные отличия для гагаузов относительно других популяций. Эти данные коррелируют с данными о миграционных потоках со стороны южных регионов Европы (Греция, Болгария), где частота аллеля CCR2-64I повышена. Значимых отличий в других этнических группах Восточно-Европейского региона не обнаружено. В популяции тувинцев частота аллеля CCR2-64I зафиксирована на самом низком уровне. Причиной этому могла послужить как географическая изолированность республики, так и этническая близость к монголам (старое название региона – Бурято-Монголия). Полученные данные позволяют предположить, что формирование генофонда тувинской популяции находилось под влиянием миграционных потоков, проникавших на территорию Восточной Сибири из южных областей азиатского региона, где частота полиморфизма CCR2-64I ниже, чем в Центральной Азии.

Аллель SDF1-3'A в исследованных популяциях распространен равномерно. Единственное значимое отличие отмечено для популяции гагаузов, где частота аллеля несколько выше, чем у представителей других изученных популяций. Изменение частот аллелей CCR2-64I и SDF1-3'A совпадает с существующими представлениями о направлении миграционных потоков на территории Азиатского региона. По одной из существующих на сегодняшний день гипотез, предки проживающих в этом регионе людей попали на территорию Центральной Азии с юга, вероятно из Юго-Восточной Азии (где частота аллеля SDF1-3'A высокая), и в дальнейшем распростра-

нились на север Азии. Последующие миграции на территории Китая были направлены с севера на юг, из области с высокой частотой CCR2-64I. Противоположная направленность в распределении частот протективных аллелей CCR2-64I и SDF1-3'A на территории Азиатского региона отчасти подтверждает эту гипотезу [3–5, 10, 24].

На основе частот трехлокусных генотипов в изученных популяциях и значений коэффициентов относительных рисков были рассчитаны значения относительного риска развития СПИДа (ОРР) и смерти от СПИДа (ОРС) у ВИЧ-инфицированных индивидуумов. В рассмотренных нами группах значения ОРР и ОРС находятся в диапазонах 0,79–0,94 и 0,76–0,93 соответственно. В целом это соответствует данным, полученным для других популяций Европы и Азии. Широкое распространение аллеля CCR2-64I в центрально-азиатской группе, а также высокая частота аллеля CCR5D32 в выборке русских из Архангельской области определили пониженные значения ОРР и ОРС в этих группах. Напротив, в выборке тувинцев и популяциях Волго-Уральской группы ОРР и ОРС имеют повышенные значения, что связано с низкой частотой протективных аллелей CCR5D32 и CCR2-64I. У восточно-европейских народов и в группе чеченцев выявлен средний уровень ОРР и ОРС. Можно предположить, что в первом случае оказывает влияние распространенность аллеля CCR5D32, а во втором – CCR2-64I.

Гетерогенность распределения аллелей, ассоциированных с устойчивостью или чувствительностью к ВИЧ-инфекции (СПИДу), в значительной степени варьирует в различных расах и популяциях, что влияет на динамику развития эпидемии в разных регионах мира и различных популяциях. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение существующих и поиск новых генетических факторов устойчивости к ВИЧ-инфекции (СПИДу), а также расширение географии исследования. Целесообразность таких исследований определяется как фундаментальной значимостью, так и выраженным прикладным аспектом, поскольку их результаты открывают новые возможности в формировании целевых стратегий эпидемиологического прогнозирования, а также повышения эффективности профилактики и лечения ВИЧ-инфекции (СПИДа).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Limou S., Le Clerc S., Coulonges C., Carpentier W., Dina C., Delaneau O., Labib T., Taing L., Sladek R., Deveau C., Ratsimandresy R., Montes M., Spadoni J.L., Lelievre J.D., Levy Y., Therwath A., Schachter F., Matsuda F., Gut I., Froguel P., Delfraissy J.F., Hercberg S., Zagury J.F. Genomewide Association Study of an AIDS-Nonprogression Cohort Emphasizes the Role Played by HLA Genes (ANRS Genomewide Association Study 02). *J. Infect. Dis.* 2009; 199 (3): 419–426. DOI: 10.1086/596067.
2. Хайтов Р.М. СПИД. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 496. [Khaitov R.M. AIDS. 2nd edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2018: 496 (in Russ.).]
3. Кофиади И.А., Ребриков Д.В., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П., Хайтов Р.М. Распределение аллелей генов CCR5, CCR2, и SDF1, ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, в российских популяциях. *Докл. акад. наук.* 2007; 415 (6): 842–845. [Kofiadi I.A., Rebrikov D.V., Trofimov D.Y., Alexeev L.P., Khaitov R.M. Allelic distribution of the CCR5, CCR2, and SDF1 gene polymorphisms associated with HIV-1/AIDS resistance in Russian populations. *Dokl. Biol. Sci.* 2007; 415 (6): 842–845 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/s0012496607040217.
4. Кофиади И.А., Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Сидорович И.Г., Карамов Э.В. Генетический полиморфизм человека и устойчивость к ВИЧ/СПИДу. Популяционный аспект. *Иммунология.* 2009; 30 (4): 196–200. Kofiadi I.A., Khaitov R.M., Alexeev L.P., Sidorovich I.G., Karamov E.V. Human genetic polymorphism and resistance to HIV/AIDS. Population aspect. *Immunology.* 2009; 30 (4): 196–200 (in Russ.).]
5. Govorovskaya I., Khromova E., Suslova T., Alexeev L., Kofiadi I. The Frequency of CCR5del32 Mutation in Populations of Russians, Tatars and Bashkirs of Chelyabinsk Region, Russia. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2016; 64 (Suppl. 1): 109–112. DOI: 10.1007/s00005-016-0429-3.
6. Fellay J., Ge D., Shianna K.V., Colombo S., Ledergerber B., Cirulli E.T., Urban T.J., Zhang K., Gumbs C.E., Smith J.P., Castagna A., Cozzi-Lepri A., De Luca A., East-erbrook P., Gynthard H.F., Mallal S., Mussini C., Dalmau J., Martinez-Picado J., Miro J.M., Obel N., Wolinsky S.M., Martinson J.J., Detels R., Margolick J.B., Jacobson L.P., Descombes P., Antonarakis S.E., Beckmann J.S, O'Brien S.J., Letvin N.L., McMichael A.J., Haynes B.F., Carrington M., Feng S., Telenti A., Goldstein D.B. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000791. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000791.
7. An P., Winkler C.A. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. *Trends Genet.* 2010; 26 (3): 119–131. DOI: 10.1016/j.tig.2010.01.002.
8. Van Manen D., van Wout A.B., Schuitemaker H. Genome-wide association studies on HIV susceptibility, pathogenesis and pharmacogenomics. *Retrovirology.* 2012; 9: 70. DOI: 10.1186/1742-4690-9-70.
9. Shea P.R., Shianna K.V., Carrington M., Goldstein D.B. Host genetics of HIV acquisition and viral control. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 203–217. DOI: 10.1146/annurev-med-052511-135400.

10. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммуногенетика и био-безопасность. М.: ООО «Миттель-Пресс», 2014: 232. [Khaitov R.M., Alexeev L.P. Immunogenetics and bio-safety. Moscow: Mittel-Press Publ., 2014: 232 (in Russ.).]
11. McLaren P.J., Carrington M. The impact of host genetic variation on infection with HIV-1. *Nat Immunol.* 2015; 16 (6): 577–583. DOI: 10.1038/ni.3147.
12. McLaren P.J., Fellay J. Human genetic variation in HIV disease: beyond genome-wide association studies. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015; 10 (2): 110–115. DOI: 10.1097/COH.0000000000000133.
13. McDermott D.H., Beecroft M.J., Kleeberger C.A., Al-Sharif F.M., Ollier W.E., Zimmerman P.A., Boatman B.A., Leitman S.F., Detels R., Hajeer A.H., Murphy P.M. Chemokine RANTES promoter polymorphism affects risk of both HIV infection and disease progression in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2000; 14 (17): 2671–2678. DOI: 10.1097/00002030-200012010-00006.
14. An P., Nelson G.W., Wang L., Donfield S., Goedert J.J., Phair J., Vlahov D., Buchbinder S., Farrar W.L., Modi W., O'Brien S.J., Winkler C.A. Modulating influence on HIV/AIDS by interacting RANTES gene variants. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (15): 10002–10007. DOI: 10.1073/pnas.142313799.
15. Duggal P., Winkler C.A., An P., Yu X.F., Farzadegan H., O'Brien S.J., Beaty T.H., Vlahov D. The effect of RANTES chemokine genetic variants on early HIV-1 plasma RNA among African American injection drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005; 38 (5): 584–589. DOI: 10.1097/01.qai.0000134741.49208.03.
16. Sierra S., Kaiser R., Thielen A., Lengauer T. Genotypic coreceptor analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (9): 453–462. DOI: 10.1007/978-3-540-78358-9_4.
17. Zou Y.R., Kottmann A.H., Kuroda M., Taniuchi I., Littman D.R. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature.* 1998; 393 (6685): 595–599. DOI: 10.1038/31269.
18. Chen M., Svicher V., Artese A., Costa G., Alteri C., Ortuso F., Parrotta L., Liu Y., Liu C., Perno C.F., Alcaro S., Zhang J. Detecting and understanding genetic and structural features in HIV-1 B subtype V3 underlying HIV-1 co-receptor usage. *Bioinformatics.* 2013; 29 (4): 451–460. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt002.
19. O'Brien S.J., Moore J.P. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 99–111. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17710.x.
20. Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M. Genetics of resistance to HIV infection: role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin. Immunol.* 2006; 18 (6): 387–403. DOI: 10.1016/j.smim.2006.07.007.
21. Waters L., Mandalia S., Randell P., Wildfire A., Gazzard B., Moyle G. The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (10): 1617–1623. DOI: 10.1086/587660.
22. Sheppard H.W., Celum C., Michael N.L. et al. HIV-1 infection in individuals with the CCR5-Delta32 / Delta32 genotype: acquisition of syncytium-inducing virus at seroconversion. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29 (3): 307–313. DOI: 10.1097/00042560-200203010-00013.
23. Woodham A.W., Skeate J.G., Sanna A., Taylor J.R., Da Silva D.M., Cannon P.M., Kast W.M. Human immunodeficiency virus immune cell receptors, coreceptors, and cofactors: implications for prevention and treatment. *AIDS Patient Care STDS.* 2016; 30 (7): 291–306. DOI: 10.1089/apc.2016.0100.
24. Su B., Sun G., Lu D., Xiao J., Hu F., Chakraborty R., Deka R., Jin L. Distribution of three HIV-1 resistance-conferring polymorphisms (SDF1-3'A, CCR2-641, and CCR5-delta32) in global populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2000; 8 (12): 975–979. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200568.
25. Kuhmann S.E., Platt E.J., Kozak S.L., Kabat D. Cooperation of multiple CCR5 coreceptors is required for infections by human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 2000; 74 (15): 7005–7015. DOI: 10.1128/jvi.74.15.7005-7015.2000.
26. Nakayama E.E., Tanaka Y., Nagai Y., Iwamoto A., Shioda T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. *AIDS.* 2004; 18 (5): 729–738. DOI: 10.1097/00002030-200403260-00003.
27. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. *Retrovirology.* 2007; 4: 52. DOI: 10.1186/1742-4690-4-52.
28. Pereyra F., Addo M.M., Kaufmann D.E. et al. Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (4): 563–571. DOI: 10.1086/526786.
29. He W., Neil S., Kulkarni H., Wright E., Agan B.K., Marconi V.C., Dolan M.J., Weiss R.A., Ahuja S.K. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of hiv-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS Susceptibility. *Cell Host Microbe.* 2008; 4 (1): 52–62. DOI: 10.1016/j.chom.2008.06.002.
30. Murakami T., Yamamoto N. Roles of chemokines and chemokine receptors in HIV-1 infection. *Int. J. Hematol.* 2000; 72 (4): 412–417.
31. Fogel G.B., Lamers S.L., Liu E.S., Salemi M., McGrath M.S. Identification of dual-tropic HIV-1 using evolved neural networks. *Biosystems.* 2015; 137: 12–19. DOI: 10.1016/j.biosystems.2015.09.007.
32. Duncan C.J., Sattentau Q.J. Viral determinants of HIV-1 macrophage tropism. *Viruses.* 2011; 3 (11): 2255–2279. DOI: 10.3390/v3112255.
33. McGreal E., Miller J., Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.coi.2004.12.001.
34. Geijtenbeek T.B., Kwon D.S., Torensma R., van Vliet S.J., van Duijnhoven G.C., Middle J., Cornelissen I.L., Not-

- tet H.S., KewalRamani V.N., Littman D.R., Figdor C.G., van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*. 2000; 100 (5): 587–597. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80694-7.
35. Van den Berg L.M., Geijtenbeek T.B. Antiviral immune responses by human langerhans cells and dendritic cells in HIV-1 infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013; 762: 45–70. DOI: 10.1007/978-1-4614-4433-6_2.
36. Ji X., Gewurz H., Spear G.T. Mannose binding lectin (MBL) and HIV. *Mol. Immunol*. 2005; 42 (2): 145–152. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.06.015.
37. Hadley T.J., Peiper S.C. From malaria to chemokine receptor: the emerging physiologic role of the Duffy blood group antigen. *Blood*. 1997; 89 (9): 3077–3091. DOI: 0006-4971/97/8909-0030.
38. Fukuma N., Akimitsu N., Hamamoto H., Kusahara H., Sugiyama Y., Sekimizu K. A role of the Duffy antigen for the maintenance of plasma chemokine concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003; 303 (1): 137–139. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)00293-6.
39. Woolley I.J., Hotmire K.A., Sramkoski R.M., Zimmerman P.A., Kazura J.W. Differential expression of the duffy antigen receptor for chemokines according to RBC age and FY genotype. *Transfusion*. 2000; 40 (8): 949–953. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2000.40080949.x.
40. Chakera A., Seeber R.M., John A.E., Eidne K.A., Greaves D.R. The duffy antigen/receptor for chemokines exists in an oligomeric form in living cells and functionally antagonizes CCR5 signaling through hetero-oligomerization. *Mol. Pharmacol*. 2008; 73 (5): 1362–1370. DOI: 10.1124/mol.107.040915.
41. Pruenster M., Mudde L., Bombosi P., Dimitrova S., Zsak M., Middleton J., Richmond A., Graham G.J., Segerer S., Nibbs R.J., Rot A. The Duffy antigen receptor for chemokines transports chemokines and supports their promigratory activity. *Nat. Immunol*. 2009; 10 (1): 101–108. DOI: 10.1038/ni.1675.
42. Schnabel R.B., Baumert J., Barbalic M., Dupuis J., Ellinger P.T., Durda P., Dehghan A., Bis J.C., Illig T., Morrison A.C., Jenny N.S., Keaney J.F. Jr., Gieger C., Tilly C., Yamamoto J.F., Khuseynova N., Heiss G., Doyle M., Blankenberg S., Herder C., Walston J.D., Zhu Y., Vasan R.S., Klopp N., Boerwinkle E., Larson M.G., Psaty B.M., Peters A., Ballantyne C.M., Witteman J.C., Hoogeveen R.C., Benjamin E.J., Koenig W., Tracy R.P. Duffy antigen receptor for chemokines (Darc) polymorphism regulates circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 and other inflammatory mediators. *Blood*. 2010; 115 (26): 5289–5299. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221382.
43. Voruganti V.S., Laston S., Haack K., Mehta N.R., Smith C.W., Cole S.A., Butte N.F., Comuzzie A.G. Genome-wide association replicates the association of Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) polymorphisms with serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in Hispanic children. *Cytokine*. 2012; 60 (3): 634–638. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.029.
44. Kulkarni H., Marconi V.C., He W., Landrum M.L., Okulich J.F., Delmar J., Kazandjian D., Castiblanco J., Ahuja S.S., Wright E.J., Weiss R.A., Clark R.A., Dolan M.J., Ahuja S.K. The Duffy-null state is associated with a survival advantage in leukopenic HIV-infected persons of African ancestry. *Blood*. 2009; 114 (13): 2783–2392. DOI: 10.1182/blood-2009-04-215186.
45. Ramsuran V., Kulkarni H., He W., Mlisana K., Wright E.J., Werner L., Castiblanco J., Dhanda R., Le T., Dolan M.J., Guan W., Weiss R.A., Clark R.A., Karim S.S., Ahuja S.K., Ndung'u T. Duffy-null-associated low neutrophil counts influence HIV-1 susceptibility in high-risk south african black women. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52 (10): 1248–1256. DOI: 10.1093/cid/cir119.
46. Zhao J., She S., Xie L., Chen X., Mo C., Huang L., Tang W., Chen X. The Effects of RANTES polymorphisms on susceptibility to hiv-1 infection and disease progression: evidence from an updated meta-analysis. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2016; 32 (6): 517–528. DOI: 10.1089/AID.2015.0312.
47. Gong Z., Tang J., Xiang T., Zhang L., Liao Q., Liu W., Wang Y. Association between regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted (RANTES) –28C/G polymorphism and susceptibility to HIV-1 infection: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60683. DOI: 10.1371/journal.pone.0060683.
48. Modi W.S., Lautenberger J., An P., Scott K., Goedert J.J., Kirk G.D., Buchbinder S., Phair J., Donfield S., O'Brien S.J., Winkler C. Genetic variation in the CCL18-CCL3-CCL4 chemokine gene cluster influences HIV Type 1 transmission and AIDS disease progression. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79 (1): 120–128. DOI: 10.1086/505331.
49. Arenzana-Seisdedos F. SDF-1/CXCL12: A Chemokine in the life cycle of HIV. *Front Immunol*. 2015; 6: 256. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00256.
50. Yu L., Cecil J., Peng S. B., Schrementi J., Kovacevic S., Paul D., Su E. W., Wang J. Identification and expression of novel isoforms of human stromal cell-derived factor 1. *Gene*. 2006; 374: 174–179. DOI: 10.1016/j.gene.2006.02.001.
51. Celerino da Silva R., Victor Campos Coelho A., Cláudio Araes L., André Cavalcanti Brandão L., Lima Guimarães R., Crovella S. Chemokines SNPs in HIV-1+ Patients and healthy controls from northeast brazil: association with protection against HIV-1 infection. *Curr. HIV Res*. 2016; 14 (4): 340–345. DOI: 10.2174/1570162X14666160120152237.
52. Aklillu E., Odenthal-Hesse L., Bowdrey J., Habtewold A., Ngaimisi E., Yimer G., Amogne W., Mugusi S., Minzi O., Makonnen E., Janabi M., Mugusi F., Aderaye G., Hardwick R., Fu B., Viskaduraki M., Yang F., Hollox E.J. CCL3L1 copy number, HIV load, and immune reconsti-

- tution in sub-Saharan Africans. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 536. DOI: 10.1186/1471-2334-13-536.
53. Dolan M.J., Kulkarni H., Camargo J.F., He W., Smith A., Anaya J.M., Miura T., Hecht F.M., Mamtani M., Pereyra F., Marconi V., Mangano A., Sen L., Bologna R., Clark R.A., Anderson S.A., Delmar J., O'Connell R.J., Lloyd A., Martin J., Ahuja S.S., Agan B.K., Walker B.D., Deeks S.G., Ahuja S.K. CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (12): 1324–1336. DOI: 10.1038/ni1521.
54. Bystry R.S., Aluvihare V., Welch K.A., Kallikourdis M., Betz A.G. B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat. Immunol.* 2001; 2 (12): 1126–1132. DOI: 10.1038/ni735.
55. Kamin-Lewis R., Abdelwahab S.F., Trang C., Baker A., DeVico A.L., Gallo R.C., Lewis G.K. (July). Perforin-low memory CD8+ cells are the predominant T cells in normal humans that synthesize the β -chemokine macrophage inflammatory protein-1 β . *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98 (16): 9283–9288. DOI: 10.1073/pnas.161298998.
56. Covino D.A., Sabbatucci M., Fantuzzi L. The CCL2/CCR2 axis in the pathogenesis of HIV-1 infection: a new cellular target for therapy? *Curr. Drug Targets.* 2016; 17 (1): 76–110. DOI: 10.2174/138945011701151217110917.
57. Sabbatucci M., Covino D.A., Purificato C., Mallano A., Federico M., Lu J., Rinaldi A.O., Pellegrini M., Bona R., Michelini Z., Cara A., Vella S., Gessani S., Andreotti M., Fantuzzi L. Endogenous CCL2 neutralization restricts HIV-1 replication in primary human macrophages by inhibiting viral DNA accumulation. *Retrovirology.* 2015; 12: 4. DOI: 10.1186/s12977-014-0132-6.
58. Singh K.K., Hughes M.D., Chen J., Spector S.A. Impact of MCP-1-2518-G allele on the HIV-1 disease of children in the United States. *AIDS.* 2006; 20 (3): 475–478. DOI: 10.1097/01.aids.0000200540.09856.58
59. Mummidi S., Bonello G.B., Ahuja S.K. Confirmation of differential binding of interferon regulatory factor-1 (IRF-1) to the functional and HIV disease-influencing –2578 A/G polymorphism in CCL2. *Genes Immun.* 2009; 10 (2): 197–198. DOI: 10.1038/gene.2008.75.
60. Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A. The CCR5 and CXCR4 coreceptors-central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 2004; 20 (1): 111–126. DOI: 10.1089/088922204322749567.

Сведения об авторах

Хайтов Рахим Мусаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Института иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-3064-8871.

Алексеев Леонид Петрович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом, Институт иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-0432-9439.

Кофиади Илья Андреевич, д-р биол. наук, зав. лабораторией, Институт иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0001-9280-8282.

Гудима Георгий Олегович, д-р биол. наук, зав. лабораторией, Институт иммунологии, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-2864-6949.

(✉) **Гудима Георгий Олегович**, e-mail: goudima@mail.ru.

Поступила в редакцию 13.09.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Authors information

Khaitov Rahim M., DM, Professor, Academician of the RAS, Scientific Director of the Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3064-8871.

Alekseev Leonid P., DM, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0432-9439.

Kofiadi Ilya A., DBSc, Head of the Laboratory, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9280-8282.

Gudima Georgy O., DBSc, Head of the Laboratory, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2864-6949.

(✉) **Gudima Georgy O.**, e-mail: goudima@mail.ru.

Received 13.09.2018
Accepted 17.12.2018