

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 76.385+616.98

ОБЩИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАЛЛ КАК МЕТОД ЧИСЛЕННОЙ ОЦЕНКИ ВКЛАДА АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ РЯДА ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА В ФОРМИРОВАНИЕ НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ К ЗАРАЖЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*¹Н.Н.Лебедева, ²И.А.Ефремов, ³Р.И.Туракулов, ⁴Т.В.Кондрашова*¹Московский областной центр по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Москва, Россия²Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля РАН, Москва, Россия³Australian Genome Research Facility, Мельбурн, Австралия⁴ООО «Рош Диагностика Рус», Москва, Россия

TOTAL GENETIC SCORE AS A METHOD FOR NUMERICAL ESTIMATES OF THE CONTRIBUTION OF ALLELIC VARIANTS OF CERTAIN POLYMORPHIC LOCI OF HUMAN GENOME TO FORMATION OF IMMUNITY TO HIV INFECTION

*¹N.N.Lebedeva, ²I.A.Efremov, ³R.I.Turakulov, ⁴T.V.Kondrachova*¹Moscow regional Center of AIDS and Infectious Diseases Prevention and Treatment, Moscow, Russia²Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia³Australian Genome Research Facility, Melbourne, Australia⁴Roche Diagnostics Rus LLC, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Цель. Оценить суммарный вклад аллельных вариантов полиморфных локусов генома человека в формировании невосприимчивости к заражению ВИЧ неинфицированных партнеров из дискордантных пар методом подсчета общего генетического балла (ОГБ). Материалы и методы. Обследовано 34 ВИЧ-неинфицированных партнера из дискордантных пар, проживающих совместно пять и более лет, которые составили группу «Случай». Группа сравнения «Контроль» (n=34) представляла собой случайную выборку, сопоставимую по полу и возрасту, из пациентов Центра с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», заразившихся половым путем. В образцах цельной крови выделяли геномную ДНК стандартными методами фенол-хлороформной экстракции или с использованием магнитных частиц. Полиморфные локусы анализировали методом ПЦР с последующей детекцией продуктов реакции в агарозных гелях. Для локусов CCR5-T303A и SDF-1 3'A был использован метод ПДРФ (полиморфизм длины рестриктазных фрагментов), для локуса CCR2-V64I — методы ПДРФ и аллель-специфичной ПЦР (Allele-specific PCR, AS-PCR). Каждому обследованному человеку присваивали индивидуальный балл «протективности к ВИЧ» по каждому из изучаемых локусов. Окончательно ОГБ для каждого обследованного лица вычисляли как сумму индивидуальных генетических баллов по всем локусам. Статистическую обработку данных проводили, используя программу R [R Development Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <http://www.R-project.org>, 2006]. Результаты. Для локусов DC-SIGN-VNTR и CCR5-T303A в обеих группах были выявлены только «нормальные» гомозиготы с генотипами 7,7 и Т,Т соответственно, то есть эти маркеры оказались неpolиморфными. Для «контрольного» маркера NOS3-VNTR в обеих группах было выявлено по одному гомозиготному носителю «мутантного» аллеля (генотип 4, 4), и по восемь человек оказались гетерозиготами (генотип 4, 5). Для локусов CCR5-Δ32 и CCR2-V64I гомозиготных носителей протективных аллелей ни в одной из групп выявлено не было. Для полиморфного маркера SDF-1 3'A в группе «Случай» наблюдалось увеличение числа носителей гетерозиготного генотипа А, G (14 человек против девяти в группе «Контроль»), что подтверждает выбранную нами модель «преимущества гетерозигот» при подсчете генетического балла по этому локусу. Значения ОГБ варьировали в диапазоне от 0 до 5 баллов для группы «Случай» и от 1 до 3 в группе «Контроль». В группе «Случай» 8 человек (23,5%) имели ОГБ≥4, тогда как в группе «Контроль» ОГБ≥4 не имел никто. Медианные значения ОГБ соста-

вили 3 балла для группы «Случай» и 2 — для группы «Контроль». Полученные результаты свидетельствуют о наличии различий между группой неинфицированных партнеров из дискордантных пар и группой ВИЧ-инфицированных, заразившихся половым путем. Заключение. С учетом полученных предварительных данных об эффективности метода ОГБ для исследований «случай-контроль» на изучаемых выборках целесообразно продолжение исследования, что в дальнейшем позволит сформировать комплекс рекомендаций для внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дискордантные пары, полиморфные локусы генома человека, общий генетический балл.

Study objective: To estimate the total contribution of the allelic variants of polymorphic loci of human genome to the development of immunity to HIV in non-infected partners from HIV-discordant pairs by calculating the total genetic score (TGS). Materials and methods: In the case-control study, the case group comprised non-infected partners from 34 HIV-discordant pairs existing for not less than 5 years. The control age- and sex-matched group comprised 34 randomly selected confirmed sexually infected HIV patients. Whole blood samples were used to isolate genomic DNA by standard phenol-chloroform extraction using magnetic particles. Polymorphic loci were analyzed using PCR followed by PCR product detection in agarose gels. For CCR5-T303A and SDF-1 3'A loci, restriction-fragment size-polymorphisms were determined. For CCR2-V64I, allele-specific PCR approach was employed. Each subject was ascribed with individual scores of immunity to HIV according to the loci studies, and the total individual score was determined as the sum of all specific scores. The results were treated statistically using R programming tools. Results: The loci DC-SIGN-VNTR и CCR5-T303A in both groups were found to be comprised of only «normal» heterozygotes having genotypes 7,7 and T,T, respectively, that is, these two markers proved to be not polymorphic. In the case of the «control» marker NOS3-VNTR, each group was found to include a single homozygous bearer of a mutant allele (genotype 4, 4), and eight heterozygous bearers (genotype 4, 5). In the case of the polymorphic marker SDF-1 3'A, the case group had an increased number of heterozygotes (A, G), fourteen vs. nine in the control group, confirming our model of «heterozygote odds» for calculating the genetic score related to this locus: TGS values varied from 0 to 5 in case group and from 1 to three in the control group. In the case group, eight subjects (23,5%) had $TGS \geq 4$, whereas in the control group none had $TGS \geq 4$. The median TGS values were 3 in case group and 2 in the control group. The results suggest that the group of non-infected partners from HIV-discordant pairs differs from the group of sexually infected HIV patients. Conclusion: Our preliminary data confirm the adequacy of the TGS approach to case-control studies and the expedience of further studies, which will help to develop recommendation for clinics.

Key words: HIV infection, HIV-discordant pairs, polymorphic loci, human genome, total genetic score.

Введение. Как писал в своей книге «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» великий русский ученый И.И.Мечников «...болезни, помимо внешних причин — микробов, обязаны своему происхождению еще внутренним условиям самого организма. Болезнь наступает, когда эти внутренние причины оказываются бессильными помешать развитию болезнетворных микробов. Когда они, наоборот, успешно борются с микробами, то организм оказывается невосприимчивым. Под невосприимчивостью против заразных болезней следует понимать сопротивление организма против вызывающих их микробов» [1].

Индивидуальная восприимчивость/невосприимчивость к ВИЧ различна. Подавляющее большинство людей, подвергшихся воздействию ВИЧ, инфицируется и заболевает ВИЧ-инфекцией. Однако уже в ранних эпидемиологических исследованиях СПИДа, проводимых в рамках UCLA Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), было показано, что для небольшого процента мужчин-гомосексуалов частые незащищенные половые

контакты с ВИЧ-инфицированными партнерами не приводили к сероконверсии [2]. Аналогичная гетерогенность в восприимчивости к ВИЧ-инфекции наблюдалась и в популяции секс-работниц Кении [3, 4]. На основании этих исследований был сделан вывод о существовании групп лиц, обладающих определенной устойчивостью к ВИЧ-инфекции. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что существует группа лиц, не восприимчивых к ВИЧ, несмотря на часто повторяющуюся экспозицию и вопреки статистической вероятности [5]. Эти исследования положили начало изучению группы лиц, подверженных воздействию ВИЧ и остающихся при этом серонегативными. В литературе используют термины «подверженные серонегативные», HEPS (Highly exposed persistently seronegative). HEPS выявляются, главным образом, при изучении трех групп людей, контактирующих с ВИЧ. Первая группа — лица высокого риска передачи ВИЧ-инфекции половым путем, включая работниц коммерческого секса (РКС) и мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ); вторая груп-

па — дискордантные пары (пары, в которых один из партнеров ВИЧ-инфицирован, а другой нет); третья группа — потребители инъекционных наркотиков, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей дети, больные гемофилией, а также прочие лица, подвергающиеся воздействию контаминированных продуктов крови. Наиболее многочисленной и доступной для изучения группой HERS является группа ВИЧ-неинфицированных партнеров из дискордантных пар [6, 7].

Как отметил И.И.Мечников в своей книге, «...кроме микробов, должно существовать еще другое условие для развития заразных болезней. Оно заключается в предрасположении организма или в отсутствии невосприимчивости».

На сегодняшний день очевидно, что индивидуальная невосприимчивость к ВИЧ возникает из-за сложного взаимодействия между вирусом, человеческим организмом и окружающей средой [8, 9]. Немаловажную роль в этом играет генетическое разнообразие генома человека. За последние годы исследования в области молекулярной генетики установили множество генетических вариантов, влияющих на взаимодействие ВИЧ и организма человека [10].

Исторически наиболее ранние идентифицированные полиморфные генетические маркеры генома человека, имеющие отношение к ВИЧ-инфекции, связаны с генами, которые можно отнести к одной из двух категорий:

1) гены хозяина, которые вовлечены в жизненный цикл ВИЧ с момента входа вируса в клетки-мишени до протекания различных внутриклеточных реакций, обеспечивающих репликацию вируса и выход из клетки новых вирусных частиц;

2) гены хозяина, связанные с функционированием его иммунной системы. Эти гены кодируют факторы врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также белки, участвующие в иммунной регуляции и в специфических защитных антиретровирусных механизмах [11–13].

Краткая характеристика генов-кандидатов, предположительно участвующих в патогенезе ВИЧ-инфекции, представлена в таблице 1 [14–17, 34, 36, 37, 57–58].

В таблице 1 приведено более 25 генов, которые в разной степени были изучены в отношении восприимчивости к ВИЧ-инфекции. Отметим, что список генов (и локализованных в них маркеров), представленный в таблице 1, абсолютно не претендует на исчерпывающую полноту. С другой сто-

роны, в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://omim.org/>) в аналогичной таблице для OMIM: 609423 (human immunodeficiency virus type 1, susceptibility to, версия 10/05/2015) приведено только 14 из этих генов.

В этой связи необходимо отметить, что услуга по индивидуальному генотипированию здоровых лиц и инфицированных пациентов в отношении восприимчивости к ВИЧ в настоящее время является все более востребованной. Например, на момент написания этих строк (январь 2016 года) в Покровском банке стволовых клеток (Россия, Санкт-Петербург, http://stemcellbank.spb.ru/uslugi_meditainskoy_genetiki) в рамках теста на «Устойчивость к ВИЧ-инфекции» заявлен только один маркер — CCR5-Δ32. Тогда как в лаборатории PALFIR Genetics (Канада, г. Торонто, www.delta-32.com) в это же время было реализовано исследование уже восьми полиморфных локусов в рамках аналогичного исследования: CCR5-Δ32, APOBEC3G, HLA-B27, HLA-B57, DRB1*13, DQB1*6, MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C.

На сегодняшний день, пожалуй, только для маркера CCR5-Δ32 на большом популяционном материале достоверно показан протективный эффект мутантного аллеля в отношении ВИЧ-инфекции. Именно этот единственный маркер заявлен в Покровском банке стволовых клеток (Россия, Санкт-Петербург, http://stemcellbank.spb.ru/uslugi_meditainskoy_genetiki) в рамках теста на «Устойчивость к ВИЧ-инфекции» (данные на январь 2016 г.). В лаборатории PALFIR Genetics (Канада, г. Торонто, www.delta-32.com) в это же время было реализовано исследование уже восьми полиморфных локусов: CCR5-Δ32, APOBEC3G, HLA-B27, HLA-B57, DRB1*13, DQB1*6, MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C.

Для большинства остальных маркеров, перечисленных в таблице 1, данные остаются в разной степени противоречивыми и требуют дальнейшего изучения на обширном материале с применением наиболее современного дизайна испытаний и строгих статистических подходов. Такие исследования важны не только для лучшего понимания механизмов ВИЧ-инфицирования, но также и для поиска вакцины [18]. Кроме того, в эпоху персонифицированной медицины индивидуализация лечения с целью повышения эффективности и снижения опасных последствий становится все более востребованной. Здоровым людям важно оценивать риски заражения ВИЧ-инфекцией, а ВИЧ-инфи-

Таблица 1

Гены-кандидаты генома человека, участвующие в патогенезе ВИЧ-инфекции

Ген	Хромосомная локализация	Аллельные варианты	Ассоциация с ВИЧ
1. Генетические факторы, влияющие на вход ВИЧ в клетку, — корецепторы			
CCR2*	3p21.31	V64I (rs1799864)	Задержка прогрессии
CCR5	3p21.31	Δ32 (rs333)	Невосприимчивость, задержка прогрессии
CCR5	3p21.31	T303A (rs1800560)	Невосприимчивость, задержка прогрессии
CCR5	3p21.31	C20S	Невосприимчивость в присутствии Δ32
CCR5	3p21.31	G106R, C178R, C269F	Невосприимчивость, задержка прогрессии
CCR5	3p21.31	59029AA	Ускорение прогрессии
CCR5	3p21.31	Гаплотипы промоторной области гена	Ускорение прогрессии
CD209 (DC-SIGN)	19p13	T(-336)C	Восприимчивость к инфекции
CD209 (DC-SIGN)	19p13	VNTR, аллель ≠7	Задержка прогрессии
CX3CR1	3p21	I249, M280	Ускорение прогрессии
2. Генетические факторы, влияющие на вход ВИЧ в клетку, — лиганды корецепторов			
CCL2-CCL7-CCL11	17q12	H7 гаплотип	Восприимчивость к инфекции
CCL3L1	17q12	Число копий гена	Восприимчивость к инфекции
CCL4	17q12	L2	Восприимчивость к инфекции
CCL5	17q12	-403A, -28G	Задержка прогрессии
CCL5	17q12	In 1.1C (интрон)	Ускорение прогрессии
CXCL12 (SDF-1)	10q11.1	3'A, (rs1801157, G801A)	Данные противоречивы
3. Генетические факторы, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ			
APOBEC3G	22q13	186R, C40693T	Ускорение прогрессии
TRIM5	11p15	Гаплотип 9	Усиление передачи
TRIM5	11p15	136Q, 43Y	Невосприимчивость
TSG101	11p15	-183C	Быстрое снижение числа CD4 Т-клеток
4. Генетические факторы, вовлеченные в регуляцию иммунного ответа на ВИЧ			
HCP5	6p21.3	rs2395029	Прогрессия/задержка инфекции
HLA-B	6p21.3	B*18, B*35Pх	Ускорение прогрессии
HLA-B	6p21.3	B*27, B*57	Задержка прогрессии
HLA-C	6p21.3	-35C (rs9264942)	Задержка развития СПИДа
HLA-D	6p21.3	DRB1*13+DQB1*06 гаплотип	Прогрессия/задержка инфекции
KIR3DL1	19q13; 6p21	3DS1+HLA-Bw4-80Ile; 3DL1+HLA-B*57	Задержка прогрессии
TLR3	4q35.1	F412	Восприимчивость к инфекции
5. Гены цитокинов и их рецепторов			
CXCR1 (IL8RA)	2q35	T92G+ C1003T гаплотип	Задержка развития СПИДа
IFNG	12q15	-179T	Ускорение прогрессии
IFNG	12q15	+874T	Задержка прогрессии
IL4	5q31	-590T	Ускорение прогрессии
IL4R	16p12	V50	Задержка развития СПИДа
IL10	1q31	-592A	Ускорение прогрессии
6. Прочие гены			
MTHFR	1p36	C677T, A1298C	Ускорение прогрессии, данные противоречивы
NOS2 (iNOS)	17q11.2	(CCTTT)n в промоторной области	Не установлена, показана дисфункция фермента при ВИЧ-инфицировании
NOS3 (eNOS)	7q36	NOS3-VNTR (4,5 или 4a4b)	Дисфункция фермента при ВИЧ-инфицировании

* — Полужирным начертанием в таблице выделены маркеры, исследованные в настоящей работе.

цированным — характер и скорость патогенетического процесса, эффективность лечения ВИЧ-инфекции и вероятность возникновения осложнений этого лечения.

К сожалению, большие групповые исследования, как, например, [16], единичны, так как требуют большого финансирования. Работы, выполненные на ограниченных выборках (5 «exposed uninfected» [17], 14 «непрогрессоров» [18], 10 «exposed seronegative» [19], 17 «непрогрессоров» [31]), также вносят вклад в понимание обсуждаемой проблемы. Но для малых выборок особенно важно правильно выбрать приемлемый алгоритм интерпретации полученных результатов, который позволял бы численно оценивать результаты и проводить межлабораторные сравнения.

С этой точки зрения интересен метод подсчета общего генетического балла (ОГБ), который позволяет эффективно оценивать индивидуальные полигенные профили в отношении самых разных «целевых качеств», от спортивной успешности до риска развития отдельных мультифакториальных заболеваний [22–25, 49, 50]. В нашем случае таким «целевым качеством» являлась «невосприимчивость к заражению ВИЧ-инфекцией».

В настоящей работе были исследованы шесть полиморфных локусов, пять из которых расположены в генах, влияющих на вход ВИЧ в клетку: CCR5-Δ32, CCR5-T303A, CCR2-V64I, DC-SIGN-VNTR и SDF-1 3 A. Согласно различным литературным данным, эти маркеры весьма перспективны в отношении изучения эффекта невосприимчивости к ВИЧ у неинфицированных партнеров в дискордантных парах, проживающих совместно (HEPS — Highly exposed persistently seronegative). Функциональная значимость в отношении ВИЧ-инфекции каждого из этих маркеров будет описана ниже. Локус NOS3-VNTR был выбран в качестве «контрольного».

В отношении NOS3-VNTR следует отметить следующее. В 2004 году была изучена возможная ассоциация между полиморфным микросателлитом, расположенным в промоторной области гена индуцибельной синтетазы окиси азота (inducible nitric oxide synthase — iNOS, NOS2), с патогенозом ВИЧ-инфекции на когорте из 857 пациентов и 240 здоровых лиц [15]. Полиморфный минисателлит NOS3-VNTR локализован в интроне другого гена — эндотелиальной синтетазы окиси азота (endothelial nitric oxide synthase — eNOS, NOS3). Функцией соответствующих ферментов-синтаз

является выработка оксида азота (NO) — одного из наиболее важных биологических медиаторов, участвующего в иммунных реакциях, а также обладающего бактерицидным и вирицидным эффектами. К настоящему времени в многочисленных исследованиях «случай-контроль» была изучена ассоциация минисателлита NOS3-VNTR с риском развития ряда мультифакторных заболеваний [26, 27, OMIM: 163729]. Носительство именно «мутантного» аллеля № 4 (с четырьмя повторами, по другой номенклатуре — аллель 4a) во всех случаях оказывалось фактором повышенного риска, связанным с нарушением экспрессии гена NOS3. К настоящему времени в ряде работ было показано, что ВИЧ способен существенно снижать уровень экспрессии этого гена [28–30]. Однако в доступной литературе мы не нашли данных о взаимосвязи маркера NOS3-VNTR с восприимчивостью (или протективностью) к инфицированию ВИЧ. Поэтому он был выбран в качестве «контрольного» маркера.

Ген CCR5 (chemokine (C-C motif) receptor 5) расположен на коротком плече хромосомы 3 в составе кластера генов, кодирующих и другие хемокиновые рецепторы: CCR1, CCR2, CCR3, CCRL2, CXCR6, XCR1. Ген CCR5 содержит всего три экзона, а его общий размер составляет 6065 оснований. Полиморфный маркер CCR5Δ32 (rs333) локализован в третьем экзоне гена, мутация Δ32 представляет собой делецию 32 оснований. Это приводит к утрате 10 аминокислотных оснований в участке связывания соответствующего белка-рецептора, делая его функционально неактивным. Аллель Δ32 обеспечивает защиту гомозиготных по данному аллелю людей от инфицирования R5-штаммом ВИЧ при половом контакте и существенно замедляет прогрессию инфекции у гетерозиготных носителей. Тем не менее, даже гомозиготность по CCR5Δ32 не гарантирует абсолютной защиты: в отдельных работах было показано, что и гомозиготные носители все-таки оказывались инфицированными вирусом [31–33].

Ген CCR5 является весьма полиморфным, особенно в промоторной области. Помимо rs333, на сегодняшний день описано еще семь клинически значимых полиморфных локусов внутри этого гена [NCBI Gene ID: 1234, updated on 3-Jan-2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Один из них — весьма редкая трансверсия Т→А (T303A, rs1800560, C101X), приводящая к преждевременному образованию стоп-кодона. Это нарушает

функциональность образующегося «мутантного» корецептора, что блокирует вход R5-штаммов ВИЧ в клетку-мишень. Маркер T303A также расположен в третьем экзоне гена, на расстоянии 252 оснований от CCR5Δ32. Частота мутантного аллеля A низкая (не более 0,7%) и, по всей видимости, именно по этой причине изучен этот маркер весьма отрывочно [34]. В этой же работе было показано, что для единственного обнаруженного HEP5 с комбинированным гетерозиготным генотипом (wt-Δ32, A-T) наблюдалась полная резистентность к инфицированию *in vitro* CCR5-тропными штаммами вируса.

Хемокиновый рецептор CCR2 (chemokine (C-C motif) receptor 2) является минорным корецептором для M-тропных штаммов ВИЧ. Соответствующий ген расположен в непосредственной близости от гена CCR5, на расстоянии около 9000 оснований. К настоящему времени достаточно подробно исследована транзигция G→A, в результате которой аминокислота валин заменяется на изолейцин в 64-й позиции белка (первая трансмембранная петля, rs1799864, CCR2-V64I). Пока это единственный клинически значимый полиморфизм, описанный для гена CCR2 [NCBI Gene ID: 729230, updated on 7-Jan-2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Частота протективного аллеля A весьма высокая, около 15%, но при этом сам механизм протективного действия этого аллеля в отношении ВИЧ до сих пор неясен.

Инфицирование дендритных клеток ВИЧ осуществляется посредством связывания интегрального белка оболочки вируса gp120 с молекулами трансмембранного корецептора CD209 (другое название — DC-SIGN — Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin). Этот опосредованный механизм концентрации вирусных частиц на поверхности дендритных клеток позволяет инфицировать множество T-лимфоцитов, вызывая быстрое распространение инфекции [35]. В гене CD209 к настоящему времени клинически значимые полиморфные маркеры в базе NCBI отсутствуют. Тем не менее, в четвертом экзоне этого гена локализована область тандемных повторов (DC-SIGN-VNTR), которая является полиморфной: были обнаружены аллели, содержащие 6, 7 и 8 повторов. «Мутантные» аллели, соответствующие разному числу повторов из 23 аминокислот в шеечном домене белка, достаточно редки, но оказывают существенное влияние на способность рецептора к связыванию с лиганда-

ми. Для носителей «мутантных» аллелей (с 6 и 8 повторами) риск инфицирования ВИЧ меньше, нежели для «нормальных» гомозигот 7, 7 [36–38].

Рецептором для лиганда CXCL12 (chemokine (C-X-C motif) ligand 12, устарелое распространенное название — SDF-1) является белок CXCR4, который участвует в процессе слияния T-тропного ВИЧ с CD4-лимфоцитами хозяина [39, 40]. Связывание лигандов SDF-1 с рецепторами CXCR4 предотвращает связывание последних с ВИЧ [41]. Транзигция G→A в 3'-UTR области гена CXCL12 (rs1801157) приводит к образованию так называемого аллеля 3'A (SDF-1 3'A). Было показано, что наличие этого аллеля приводит к увеличенной по времени стабильности соответствующей мРНК, и, как следствие, повышению экспрессии лиганда SDF-1 и более эффективному торможению репликации вируса [42, 43].

Однако литературные данные о роли SDF-1 3'A в течении ВИЧ-инфекции к настоящему времени являются весьма противоречивыми, в том числе с учетом популяционных мета-анализов. Опубликованы данные как о наблюдаемой задержке прогрессирования заболевания [44, 45], так и об ускоренном развитии симптомов СПИДа для гомозигот SDF-1 3'A по сравнению с гетерозиготами или гомозиготами по «дикому» аллелю [41]. Также было показано, что сочетание в комбинированном генотипе аллеля SDF-1 3'A в гомозиготной форме и протективных аллелей CCR5-Δ32 и CCR2-64I увеличивает суммарный защитный эффект от ВИЧ. Этот эффект исследователи объясняют тем, что мутантные формы корецепторов CCR5-Δ32 и CCR2-64I ингибируют репликацию R5-штаммов вируса, в то время как «мутантный» лиганд SDF-1 3'A — репликацию только X4-штаммов [46, 47]. В работе 2015 года по популяции Папуа–Новая Гвинея, одному из самых пораженных в отношении ВИЧ регионов, для гомозиготного генотипа AA по локусу SDF-1 моделировался риск как по протективной, так и по предрасполагающей моделям одновременно [48].

Таким образом, для охарактеризованных выше локусов существуют объективные предпосылки численной оценки их суммарного влияния на восприимчивость (или невосприимчивость) к заражению ВИЧ в зависимости от установленного комбинированного генотипа.

Цель исследования. Численно оценить суммарный вклад исследованных аллельных вариантов полиморфных локусов генома человека в форми-

рование невосприимчивости к заражению ВИЧ-неинфицированных партнеров из дискордантных пар методом подсчета ОГБ.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в клиничко-диагностической лаборатории Московского областного центра по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в течение 2011–2015 годов.

Объектом исследования послужила группа ВИЧ-неинфицированных партнеров из дискордантных пар, наблюдающихся в Московском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

- срок совместного проживания с ВИЧ-инфицированным партнером менее 5 лет;
- в анамнезе регулярные половые контакты с ВИЧ-инфицированными партнерами с использованием средств защиты;
- нерегулярные обследования и/или посещение врача-эпидемиолога реже одного раза в год;
- активное употребление психоактивных препаратов.

Таким образом, была сформирована группа «Случай», в которую включено 34 ВИЧ-неинфици-



Рис. 1. Формирование группы «Случай» для исследования.

Таблица 2

Характеристика исследованных групп «Случай» и «Контроль»

Показатель	Группа «Случай»	Группа «Контроль»
Общее число обследованных лиц	34	34
Средний возраст, лет*	33,8±7,4	33,8±7,4
Минимальный/максимальный возраст, лет	25/57	25/57
Мужчины	9 (26%)	9 (26%)
Женщины	25 (74%)	25 (74%)
Средний срок совместного проживания, лет*	7,0±2,0	—

* — ± (стандартное отклонение).

Критериями включения в исследование послужили:

- срок совместного проживания с ВИЧ-инфицированным партнером свыше 5 лет;
- в анамнезе регулярные половые контакты с ВИЧ-инфицированными партнерами без средств защиты;
- регулярное обследование и посещение врача-эпидемиолога, чаще одного раза в год;
- на момент проведения исследования отсутствие ВИЧ-инфекции подтверждено результатами тестов иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга (ИБ).

рованных партнера из дискордантных пар, проживающих совместно с ВИЧ-инфицированным партнером свыше пяти лет на территории Московской области, имеющих частые незащищенные половые контакты и чаще раза в год проходящих обследование и посещающих врача-эпидемиолога (рис. 1).

Группа «Контроль», также включавшая 34 человека, была сформирована из числа пациентов Центра таким образом, чтобы средний возраст участников и соотношение мужчин и женщин в ней полностью соответствовало таковому в группе «Случай» (табл. 2). Критерии включения в группу «Контроль»:

- Установленный диагноз «ВИЧ-инфекция».
- Инфицирование в результате гетеросексуального полового контакта.

Мы отказались от количественной оценки частоты половых контактов в обеих группах вследствие ненадежности такого рода сведений, сообщаемых о себе пациентами (как это отмечено в мини-обзоре [7]). Длительность совместного проживания и регулярность контактов свидетельствуют о высокой степени экспозиции ВИЧ-инфекции в группе «Случай»; для лиц из группы «Контроль» степень экспозиции незначительна, поскольку так или иначе факт инфицирования состоялся.

Материалом для исследования послужили образцы цельной крови обследованных лиц. Выделение геномной ДНК проводили стандартными методами фенол-хлороформной экстракции или с использованием магнитных частиц. Все исследованные полиморфные локусы анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей детекцией продуктов реакции в агарозных гелях. Для локусов CCR5-T303A и SDF-1 3' A был использован метод ПДРФ (полиморфизм длины рестриктазных фрагментов), а для локуса CCR2-V64I — методы ПДРФ и аллель-специфичной ПЦР (Allele-specific PCR, AS-PCR). Для различных локусов были использованы как известные из литературы праймеры, так и подобранные непосредственно авторами [51–55]. Синтез олигонуклеотидных праймеров был выполнен в фирме «Евроген» (г. Москва), в работе были использованы эндонуклеазы рестрикции производства «Fermentas» (г. Вильнюс).

Статистическую обработку данных проводили, используя программу R [R Development Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <http://www.R-project.org>, 2006].

При использовании метода генетических баллов каждому обследованному человеку индивидуальный балл «протективности к ВИЧ» по каждому из локусов присваивали следующим образом.

1. CCR5-Δ32. Гомозиготам по протективному аллелю (Δ32, Δ32) присваивали 2 балла, гетерозиготам (+, Δ32) — 1 балл, гомозиготам «дикого типа» (+, +) — 0 баллов.

2. CCR2-V64I. Гомозиготам по протективному аллелю (A, A) присваивали 2 балла, гетерозиготам (A, G) — 1 балл, гомозиготам «дикого типа» (G, G) — 0 баллов.

3. Локусы CCR5-T303A и DC-SIGN-VNTR. Аналогично, гомозиготам по протективным аллелям присваивали 2 балла, гетерозиготам — 1 балл, гомозиготам «дикого типа» — 0 баллов.

4. NOS3-VNTR. «Нормальные» гомозиготы 5, 5=2 балла, гетерозиготы 4, 5=1 балл, «мутантные» гомозиготы 4, 4=0 баллов. Такой выбор баллов обоснован тем, что наличие аллеля 4 является именно фактором риска по этому локусу, как это уже обсуждалось выше.

5. SDF-1 3' A. Учитывая противоречивость литературных данных, обсуждавшихся выше в разделе «Введение», для этого маркера при подсчете генетического балла нами была использована модель «преимущества гетерозигот»: гетерозиготам A, G присваивали 1 балл, а любым гомозиготам (A, A или G, G) — 0 баллов.

Окончательно ОГБ для каждого обследованного лица вычисляли как сумму индивидуальных генетических баллов по всем локусам.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст участников исследования составил 34 года; в каждой группе было обследовано по 9 мужчин и 25 женщин (см. табл. 2).

Наблюдаемые частоты генотипов и аллелей для обеих исследованных групп по всем локусам представлены в таблице 3.

Для локусов DC-SIGN-VNTR и CCR5-T303A в обеих группах были выявлены только «нормальные» гомозиготы с генотипами 7, 7 и T, T соответственно, то есть в рамках настоящего исследования эти маркеры оказались неполоморфными. Такие результаты объяснимы тем, что для этих локусов частоты минорных аллелей (MAF — minor allele frequency) весьма низкие — менее 2%, исходя из анализа литературных данных. Здесь уместно отметить, что это первое исследование этих маркеров по российской популяции. В рамках оценки индивидуального генетического балла все обследованные лица в обеих группах получили по 0 баллов по локусам DC-SIGN-VNTR и CCR5-T303A.

Для всех остальных локусов, оказавшихся в настоящем исследовании полиморфными, распределение генотипов в обеих исследованных группах соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$, критерии хи-квадрат и точный тест Фишера, численные данные не приводятся).

Для «контрольного» маркера NOS3-VNTR в обеих группах было выявлено по одному гомозиготному носителю «мутантного» аллеля (генотип 4, 4), и по восемь человек оказались гетерози-

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей для шести исследованных локусов генома человека в двух группах

Генотипы/аллели	Группа «Случай»		Группа «Контроль»	
	Число наблюдений	Частоты	Число наблюдений	Частоты
DC-SIGN-VNTR				
7, 7	34	1,00	34	1,00
7	68	1,00	68	1,00
CCR5-T303A				
T, T	34	1,00	34	1,00
T	68	1,00	68	1,00
NOS3-VNTR				
4, 4	1	0,03	1	0,03
4, 5	8	0,24	8	0,24
5, 5	25	0,74	25	0,74
4 (4a)	10	0,15	10	0,15
5 (4b)	58	0,85	58	0,85
CCR5-Δ32				
+, Δ32	9	0,26	6	0,18
+, +	25	0,74	28	0,82
Δ32	9	0,13	6	0,09
+	59	0,87	62	0,91
CCR2-V64I				
A, G	9	0,26	5	0,15
G, G	25	0,74	29	0,85
A	9	0,13	5	0,07
G	59	0,87	63	0,93
SDF-1 3'A				
A, A	1	0,03	2	0,06
A, G	14	0,41	9	0,26
G, G	19	0,56	23	0,68
A	16	0,24	13	0,19
G	52	0,76	55	0,81

готами (генотип 4, 5). Такая «идентичность» распределения генотипов в определенной степени свидетельствует об оправданности выбора NOS3-VNTR в качестве контрольного маркера.

Для локусов CCR5-Δ32 и CCR2-V64I гомозиготных носителей протективных аллелей ни в одной из групп выявлено не было. При этом обращает на себя внимание факт, что в группе «Случай» наблюдалось увеличение числа гетерозиготных носителей протективных аллелей для обоих маркеров.

Для полиморфного маркера SDF-1 3'A в группе «Случай» наблюдалось увеличение числа носителей гетерозиготного генотипа A, G (14 человек против девяти в группе «Контроль»), что подтверждает выбранную нами модель «преимущества гетерозигот» при подсчете генетического балла по этому локусу. Здесь уместно отметить, что этот маркер

локализован в 3'-регуляторной области и, предположительно, неким образом влияет на уровень экспрессии этого гена. Для диплоидных организмов по полиморфным маркерам, влияющим на уровень экспрессии, модель «преимущества гетерозигот» достаточно убедительно обоснована [56].

В целом различия между группами «Случай» и «Контроль» в распределении как генотипов, так и аллелей по каждому из локусов CCR5-Δ32, CCR2-V64I и SDF-1 3'A оказались недостоверными ($p > 0,05$, точный тест Фишера, численные данные не приводятся), что неудивительно, если принять во внимание небольшой размер выборки и низкую популяционную частоту минорных аллелей.

На следующем этапе работы рассчитывали ОГБ по параметру «невосприимчивость к заражению ВИЧ-инфекцией» и сравнивали распределение его значений в двух исследованных группах (рис. 2).

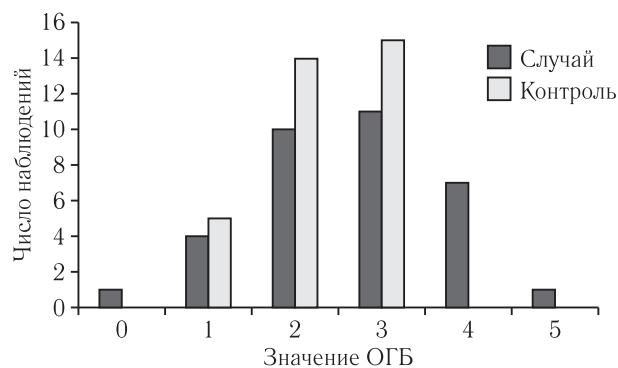


Рис. 2. Распределение ОГБ в двух исследованных группах.

Максимальной невосприимчивости соответствовал бы ОГБ=11 (пять аллельных вариантов по 2 балла плюс один с баллом 1); полное отсутствие протективности характеризовалось бы ОГБ=0. Полученные нами значения ОГБ варьировали в диапазоне от 0 до 5 баллов для группы «Случай» и от 1 до 3 в группе «Контроль». В группе «Случай» 8 человек (23,5%) имели ОГБ $\geq$ 4, тогда как в группе «Контроль» ОГБ $\geq$ 4 не имел никто. Медианные значения ОГБ составили 3 балла для группы «Случай» и 2 — для группы «Контроль». Предварительные сопоставления позволили выявить различия в распределении ОГБ между двумя группами, однако окончательные суждения и выводы о достоверности полученных результатов можно будет представить после увеличения групп исследования, учитывая значимость изучаемых явлений.

Проведенное исследование, на наш взгляд, хорошо демонстрирует важность использования получаемых результатов при исследовании небольших по объему сравниваемых групп (в нашем случае — по 34 человека) в качестве пилотных проектов, для того чтобы при увеличении когорты включаемых в исследование людей использовать отработанные методологические и технологические подходы. Метод подсчета баллов показал свою перспективную эффективность, но, к сожалению, основную трудность для расширенного исследования представляет дальнейший набор пациентов в группу «Случай» ввиду несомненной редкости таких дискордантных пар. Поэтому в аналогичных сравнительных исследованиях для малых выборок целесообразным в первую очередь видится расширение панели исследуемых локусов из числа перечисленных в таблице 1, для которых значения MAF являются наибольшими.

Если говорить об индивидуальной оценке генотипа пациента в каждом конкретном случае, то значения MAF для выбранных в панель исследова-

ния локусов существенны в том плане, что редкие известные из литературы мутантные аллели для отдельных маркеров могут быть вообще не выявлены у большинства (всех) пациентов, как это показано в настоящей работе для DC-SIGN-VNTR и CCR5-T303A. Для таких локусов, с низким значением MAF, следует признать целесообразным дополнительное исследование степени их полиморфности на относительно большой выборке из когорты ВИЧ-инфицированных именно для российской популяции.

Архиважным является обоснование диагностической значимости каждого включенного в панель «протективности к ВИЧ» полиморфного локуса и выбор соответствующего метода подсчета генетического балла. В этой связи необходимо отметить следующее. Для маркеров CCR5-Δ32, CCR5-T303A, CCR2-V64I и DC-SIGN-VNTR протективными были выбраны именно редко выявляемые «мутантные» аллели. Для локуса NOS3-VNTR ситуация прямо противоположная — редко выявляемый аллель является фактором именно риска. Для маркера SDF-1 3 A в настоящей работе использована модель, когда протективным является уже гетерозиготный генотип, а ни один из аллелей, по отдельности, протективным не является. Соответственно, алгоритм присвоения генетических баллов во всех указанных случаях различается. Подчеркнем, что выбор модели по каждому локусу должен быть основан на анализе современных литературных данных.

Отметим, что одинаковые баллы, приписанные разным аллельным вариантам, не следует интерпретировать как предположение об одинаковой выраженности их защитного эффекта, они служат только для оценки относительного риска, связанного с вариантами в пределах каждого полиморфного локуса [48].

Метод ОГБ дает дополнительные возможности для анализа первичных экспериментальных данных в исследованиях «случай-контроль». Так, в нашей работе частоты аллелей и генотипов по «контрольному» маркеру NOS3-VNTR в обеих группах оказались абсолютно одинаковыми (см. табл. 3). Однако единственный носитель «неблагоприятного» генотипа 4, 4 в группе «Контроль» оказался гетерозиготным по CCR5 (+/Δ32) с ОГБ=1 балл. Тогда как в группе «Случай» такой же обладатель единичного генотипа 4, 4 имел ОГБ=0 баллов. Аналогично и для других пациентов. То есть вклад индивидуальных генотипов по NOS3-VNTR в рас-

пределение значений ОГБ для двух сравниваемых групп оказался разным.

Унификация метода ОГБ для межлабораторных сравнений при генотипировании отдельных пациентов подразумевает указание индивидуального генотипа по каждому локусу, соответствующего значения генетического балла, а также значения ОГБ по совокупности локусов, которое нормировано по их числу [49, 50]. В настоящей работе нормирование ОГБ по числу локусов не делалось, поскольку обе группы были исследованы по одним и тем же маркерам в единичном исследовании.

Перспективным шагом к повышению информативности метода ОГБ видится его применение в отношении не отдельных локусов, а гаплотипов для сцепленных локусов (комбинации аллельных вариантов, расположенные на одной из парных хромосом). В нашем случае сцепленными локусами являлись CCR5-Δ32, CCR5-T303A и CCR2-V64I

(хромосомная локализация 3p21.31). Однако анализ гаплотипов в целом, а также применительно к маркерам генов CCR5-CCR2 в частности, представляет собой отдельную емкую тему, что не являлось предметом настоящего исследования.

Заключение. Для изучения генетической составляющей невосприимчивости к ВИЧ-инфекции исследована группа ВИЧ-неинфицированных партнеров из дискордантных пар, проживающих совместно более 5 лет. Определены генотипы в пяти полиморфных локусах генома человека, которые предположительно влияют на вход ВИЧ в клетку. Для комплексной оценки совокупности выявленных индивидуальных генотипов использован метод подсчета общего генетического балла (ОГБ). Показано, что распределение ОГБ в группе неинфицированных партнеров в дискордантных парах достоверно отличается от распределения ОГБ в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. — М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2012. — P. 33–35.
2. Imagawa D.T., Lee M.H., Wolinsky S.M., Sano K., Morales F., Kwok S., Sninsky J.J., Nishanian P.G., Giorgi J., Fahey J.L. Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320, № 22. — P. 1458–1462.
3. Plummer F., Fowke K., Nagelkerke N.J., Simonsen J.N., Bwayo J., Ngugi E. Evidence for resistance to HIV among continuously exposed prostitutes in Nairobi, Kenya // Presented at: 9th International AIDS Conference // 4th STD World Congress. — 1993. — Berlin, Germany. — Abstract WA-A07-3.
4. Fowke K.R., Nagelkerke N.J., Kimani J., Simonsen J.N., Anzala A.O., Bwayo J.J., MacDonald K.S., Ngugi E.N., Plummer F.A. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348, № 9038. — P. 1347–1351.
5. Clerici M., Giorgi J.V., Chou C.C., Gudeman V.K., Zack J.A., Gupta P., Ho H.N., Nishanian P.G., Berzofsky J.A., Shearer G.M. Cell-mediated immune responses to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in seronegative homosexual men with recent sexual exposure to HIV-1 // *J. Infect. Dis.* — 1992. — № 165. — P. 1012–1019.
6. Kulkarni P.S., Butera S.T., Duerr A.C. Resistance to HIV-1 infection: lessons learned from studies of highly exposed persistently seronegative (HEPS) individuals // *AIDS Rev.* — 2003. — Vol. 5, № 2. — P. 87–103.
7. Horton R.E., McLaren P.J., Fowke K., Kimani J., Ball T.B. Cohorts for the study of HIV-1-exposed but uninfected individuals: benefits and limitations // *J. Infect Dis.* — 2010. — № 1. — P. 202.
8. Kaur G., Mehra N. Genetic determinants of HIV-1 infection and progression to AIDS: susceptibility to HIV infection // *Tissue Antigens.* — 2009. — Vol. 73, № 289. — P. 301.
9. Walker B.D. Elite control of HIV infection: implications for vaccines and treatment // *Top HIV Med.* — 2007. — Vol. 15, № 134. — P. 6.
10. Casado C., Colombo S., Rauch A., Martínez R., Günthard H.F., Garcia S., Rodríguez C., Del Romero J., Telenti A., López-Galíndez C. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression // *PLoS One.* — 2010. — № 5. — P. 11079.
11. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression // *Retrovirology.* — 2007. — № 4. — P. 52.
12. O'Brien S.J., Nelson G.W. Human genes that limit AIDS // *Nat. Genet.* — 2004. — № 36. — P. 565–574.
13. Telenti A., Bleiber G. Host genetics of HIV-1 susceptibility // *Future Virology.* — 2006. — № 1. — P. 55–70.
14. Sharma G., Kaur G., Mehra N. Genetic correlates influencing immunopathogenesis of HIV infection // *Indian J. Med. Res.* — 2011. — Vol. 134, № 6. — P. 749–768.
15. Hersberger M., Bonhoeffer S., Rampini S.K., Opravil M., Marti-Jaun J., Telenti A., Hänseler E., Ledergerber B., Speck R.F. Swiss HIV Cohort Study. CCTTT-repeat polymorphism of the inducible nitric oxide synthase is not associated with HIV pathogenesis // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 137, № 3. — P. 566–569.

16. Thøner L.W., Erikstrup C., Harritshøj L.H., Larsen M.H., Kronborg G., Pedersen C., Larsen C.S., Pedersen G., Gerstoft J., Obel N. Ullum H. Impact of polymorphisms in the HCP5 and HLA-C, and ZNRD1 genes on HIV viral load // *Infect. Genet. Evol.*— 2016.— № 41.— P. 185–190.
17. Henrich T.J., Hanhauser E., Hu Z., Stellbrink H.J., Noah C., Martin J.N., Deeks S.G., Kuritzkes D.R., Pereyra F. Viremic Control and Viral Coreceptor Usage in Two HIV-1-Infected Persons Homozygous for CCR5 $\Delta 32$ // *AIDS.*— 2015.— Vol. 29, № 8.— P. 867–876.
18. Levy J.A. Dispelling myths and focusing on notable concepts in HIV pathogenesis // *Trends Mol. Med.*— 2015.— Vol. 21, № 6.— P. 341–353.
19. Cabrera-Muñoz E., Fuentes-Romero L.L., Zamora-Chávez J., Camacho-Arroyo I., Soto-Ramírez L.E. Effects of progesterone on the content of CCR5 and CXCR4 coreceptors in PBMCs of seropositive and exposed but uninfected Mexican women to HIV-1 // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*— 2012.— Vol. 132, № 1–2.— P. 66–72.
20. Maina E.K., Abana C.Z., Bukusi E.A., Sedegah M., Lartey M., Ampofo W.K. Plasma concentrations of transforming growth factor beta 1 in non-progressive HIV-1 infection correlates with markers of disease progression // *Cytokine.*— 2016.— № 81.— P. 109–116.
21. Zhu T., Corey L., Hwangbo Y., Lee J.M., Learn G.H., Mullins J.J., McElrath M.J. Persistence of extraordinarily low levels of genetically homogeneous human immunodeficiency virus type 1 in exposed seronegative individuals // *J. Virol.*— 2003.— Vol. 77, № 11.— P. 6108–6116.
22. Williams A.G., Folland J.P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance // *J. Physiol.*— 2008.— Vol. 586, № 1.— P. 113–121.
23. Meigs J.B., Shrader P., Sullivan L.M., McAteer J.B., Fox C.S., Dupuis J., Manning A.K., Florez J.C., Wilson P.W., D'Agostino R.B.Sr., Cupples L.A. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359, № 21.— P. 2208–2219.
24. Palmer C.N., Kimber C.H., Doney A.S., Proia A.S., Morris A.D., Gaetani E., Quarta M., Smith R.C., Pola R. Combined effect of inflammatory gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort of subjects with type 2 diabetes: a Go-DARTS study // *Diabetes.*— 2010.— Vol. 59, № 11.— P. 2945–2948.
25. Ruiz J.R., Arteta D., Buxens A., Artieda M., Gómez-Gallego F., Santiago C., Yvert T., Morán M., Lucia A. Can we identify a power-oriented polygenic profile? // *J. Appl. Physiol.*— 2010.— Vol. 108, № 3.— P. 561–566.
26. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F., McCredie R.M., Wilcken D.E. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Nat. Med.*— 1996.— Vol. 2, № 1.— P. 41–45.
27. Воронько О.Е., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Мусеев С.В., Носиков В.В. Полиморфный минисателлит eNOS4a/4b в гене эндотелиальной NO-синтазы и сердечно-сосудистые заболевания // *Молекулярная биология.*— 2000.— Т. 34, № 5.— С. 875–878.
28. Jiang J., Fu W., Wang X., Lin P.H., Yao Q., Chen C. HIV gp120 induces endothelial dysfunction in tumour necrosis factor- α -activated porcine and human endothelial cells // *Cardiovasc. Res.*— 2010.— Vol. 87, № 2.— P. 366–374.
29. Duffy P., Wang X., Lin P.H., Yao Q., Chen C. HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells // *J. Surg. Res.*— 2009.— Vol. 156, № 2.— P. 257–264.
30. Paladugu R., Fu W., Conklin B.S., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— Vol. 38, № 3.— P. 549–555.
31. Cohen O.J., Paolucci S., Bende S.M., Daucher M., Moriuchi H., Moriuchi M., Cicala C., Davey R.T. Jr., Baird B., Fauci A.S. CXCR4 and CCR5 genetic polymorphisms in long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection: lack of association with mutations other than CCR5-Delta32 // *J. Virol.*— 1998.— Vol. 72, № 6215.— P. 7.
32. Balotta C., Bagnarelli P., Violin M., Ridolfo A.L., Zhou D., Berlusconi A., Corvasce S., Corbellino M., Clementi M., Clerici M., Moroni M., Galli M. Homozygous delta 32 deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1-infected patient // *AIDS.*— 1997.— № 11.— P. 67–71.
33. Theodorou I., Meyer L., Magierowska M., Katlama C., Rouzioux C. HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5 delta 32. Serocon Study Group // *Lancet.*— 1997.— № 349.— P. 1219–1220.
34. Quillent C., Oberlin E., Braun J., Rousset D., Gonzalez-Canali G., Métais P., Montagnier L., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Beretta A. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351, № 9095.— P. 14–18.
35. Wichukchinda N., Kitamura Y., Rojanawiwat A., Nakayama E.E., Song H., Pathipvanich P., Auwanit W., Sawanpanyalert P., Iwamoto A., Shioda T., Ariyoshi K. The polymorphisms in DC-SIGN affect susceptibility to HIV type 1 infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*— 2007.— № 23.— P. 686–692.
36. Zhang J., Zhang X., Fu J., Bi Z., Arheart K.L., Barreiro L.B., Quintana-Murci L., Pahwa S., Liu H. Protective role of DC-SIGN (CD209) neck-region alleles with <5 repeat units in HIV-1 transmission // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 198, № 68.— P. 71.
37. Liu H., Hwangbo Y., Holte S., Lee J., Wang C., Kaupp N., Zhu H., Celum C., Corey L., McElrath M.J., Zhu T. Analysis of genetic polymorphisms in CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor-1, RANTES, and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in seronegative individuals repeatedly exposed to HIV-1 // *J. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 190, № 6.— P. 1055–1058.

38. Jin W., Li C., Du T., Hu K., Huang X., Hu Q. DC-SIGN plays a stronger role than DCIR in mediating HIV-1 capture and transfer // *Virology*.— 2014.— Vol. 83–92.— P. 458–459.
39. Bleul C.C., Farzan M., Choe H., Parolin C., Clark-Lewis I., Sodroski J., Springer T.A. The lymphocyte chemo attractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry // *Nature*.— 1996.— № 382.— P. 829–833.
40. Oberlin E., Amara A., Bachelier F., Bessia C., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Schwartz O., Heard J.M., Clark-Lewis I., Legler D.F., Loetscher M., Baggiolini M., Moser B. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1 // *Nature*.— 1996.— № 382.— P. 833–855.
41. Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M. Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands // *Semin. Immunol.*— 2006.— № 18.— P. 387–403.
42. 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.— P. 99–111.
43. Garcia-Morujia C., Rueda P., Torres C., Alcamí J., Luque F., Caruz A. Molecular phenotype of CXCL12beta 3'UTR G801A polymorphism (rs1801157) associated to HIV-1 disease progression // *Curr. HIV Res.*— 2009.— Vol. 7, № 4.— P. 384–389.
44. Hogan C.M., Hammer S.M. Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— № 134.— P. 978–996.
45. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression // *Retrovirology*.— 2007.— № 4.— P. 52.
46. Wu L., LaRosa G., Kassam N., Gordon C.J., Heath H., Ruffing N., Chen H., Humblis J., Samson M., Parmentier M., Moore J.P., Mackay C.R. Interaction of chemokine receptor CCR5 with its ligands: multiple domains for HIV-1 gp120 binding and a single domain for chemokine binding // *J. Exp. Med.*— 1997.— № 186.— P. 1373–1381.
47. Gianesin K., Freguja R., Carmona F., Zanchetta M., Del Bianco P., Malacrida S., Montagna M., Rampon O., Giaquinto C., De Rossi A. The role of genetic variants of Stromal cell-Derived Factor 1 in pediatric HIV-1 infection and disease progression // *PLoS One*.— 2012.— Vol. 7, № 9.— P. e44460.
48. Mehlotra R.K., Hall N.B., Bruse S.E., John B., Zikursh M.J., Stein C.M., Siba P.M., Zimmerman P.A. CCR2, CCR5, and CXCL12 variation and HIV/AIDS in Papua New Guinea // *Infect. Genet. Evol.*— 2015.— № 36.— P. 165–173.
49. Пушкарёв В.П., Рахманина Л.В., Лекомцев Е.В., Пономарёв В.А., Ямбаев Ю.А., Дегтярёв А.В., Дятлов Д.А. Оценка генетической перспективности спортсменов в игровых видах спорта // *Теория и практика физической культуры*.— 2010.— № 1.— С. 36–39.
50. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины.— СПб.: Издательство Н-Л, 2009.
51. Apostolakis S., Baritaki S., Krambovitis E., Spandidos D.A. Distribution of HIV/AIDS protective SDF1, CCR5 and CCR2 gene variants within Cretan population // *J. Clin. Virol.*— 2005.— Vol. 34, № 4.— P. 310–314.
52. Abdi R., Tran T.B., Sahagun-Ruiz A., Murphy P.M., Brenner B.M., Milford E.L., McDermott D.H. Chemokine receptor polymorphism and risk of acute rejection in human renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2002.— Vol. 13, № 3.— P. 754–758.
53. Tang J., Rivers C., Karita E., Costello C., Allen S., Fultz P.N., Schoenbaum E.E., Kaslow R.A. Allelic variants of human beta-chemokine receptor 5 (CCR5) promoter: evolutionary relationships and predictable associations with HIV-1 disease progression // *Gen. and Immun.*— 1999.— № 1.— P. 20–27.
54. Winkler Ch., Modi W., Smith M.W., Nelson G.W., Wu X., Carrington M., Dean M., Honjo T., Tashiro K., Yabe D., Buchbinder S., Vittinghoff E., Goedert J.J., O'Brien Th. R., Jacobson L.P., Detels R., Donfield Sh., Willoughby A., Gomperts E., Vlahov D., Phair J. Genetic Restriction of AIDS Pathogenesis by an SDF-1 Chemokine Gene Variant // *Science*.— 1998.— № 279.— P. 389–393.
55. Sellis D., Callahan B.J., Petrov D.A., Messer P.W. Heterozygote advantage as a natural consequence of adaptation in diploids // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.— 2011.— Vol. 108, № 51.— P. 20666–20671.
56. Ferre A.L., Hunt P.W., McConnell D.H., Morris M.M., Garcia J.C., Pollard R.B., Yee H.F., Martin J.N., Deeks S.G., Shacklett B.L. HIV controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses // *J. Virol.*— 2010.— Vol. 84, № 21.— P. 11020–11029.
57. Malavazi I., Abrão E.P., Mikawa A.Y., Tagliavini S.A., da Costa P.I. Evaluation of the polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene and the levels of folate and B12 in HIV-infected patients under antiretroviral therapy // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*— 2004.— Vol. 37, № 6.— P. 469–475.
58. Deminice R., Silva T.C., de Oliveira V.H. Elevated homocysteine levels in human immunodeficiency virus-infected patients under antiretroviral therapy: A meta-analysis // *World. J. Virol.*— 2015.— Vol. 4, № 2.— P. 147–155.

References

1. Mechnikov I.I. *Nevospriimchivost' v infekcionnykh boleznyakh* (Immunity in infectious diseases), Moscow: Knizhniy dom «LIBROKOM», 2012, pp. 33–35.

2. Imagawa D.T., Lee M.H., Wolinsky S.M., Sano K., Morales F., Kwok S., Sninsky J.J., Nishanian P.G., Giorgi J., Fahey J.L. Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods, *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 320, No. 22.— P. 1458–1462.
3. Plummer F., Fowke K., Nagelkerke N.J., Simonsen J.N., Bwayo J., Ngugi E. *Evidence for resistance to HIV among continuously exposed prostitutes in Nairobi*, Kenya, Presented at: 9th International AIDS Conference, 4th STD World Congress, 1993, Berlin, Germany, Abstract WA-A07-3.
4. Fowke K.R., Nagelkerke N.J., Kimani J., Simonsen J.N., Anzala A.O., Bwayo J.J., MacDonald K.S., Ngugi E.N., Plummer F.A. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya, *Lancet*, 1996, vol. 348, No. 9038, pp. 1347–1351.
5. Clerici M., Giorgi J.V., Chou C.C., Gudeman V.K., Zack J.A., Gupta P., Ho H.N., Nishanian P.G., Berzofsky J.A., Shearer G.M. Cell-mediated immune responses to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in seronegative homosexual men with recent sexual exposure to HIV-1, *J. Infect. Dis.*, 1992, No. 165, pp. 1012–1019.
6. Kulkarni P.S., Butera S.T., Duerr A.C. Resistance to HIV-1 infection: lessons learned from studies of highly exposed persistently seronegative (HEPS) individuals, *AIDS Rev.*, 2003, vol. 5, No. 2, pp. 87–103.
7. Horton R.E., McLaren P.J., Fowke K., Kimani J., Ball T.B. Cohorts for the study of HIV-1-exposed but uninfected individuals: benefits and limitations, *J. Infect Dis.*, 2010, No. 1, pp. 202.
8. Kaur G., Mehra N. Genetic determinants of HIV-1 infection and progression to AIDS: susceptibility to HIV infection, *Tissue Antigens*, 2009, vol. 73, No. 289, pp. 301.
9. Walker B.D. Elite control of HIV infection: implications for vaccines and treatment, *Top HIV Med.*, 2007, vol. 15, No. 134, pp. 6.
10. Casado C., Colombo S., Rauch A., Martínez R., Günthard H.F., Garcia S., Rodríguez C., Del Romero J., Telenti A., López-Galíndez C. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression, *PLoS One*, 2010, No. 5, pp. 11 079.
11. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression, *Retrovirology*, 2007, No. 4, pp. 52.
12. O'Brien S.J., Nelson G.W. Human genes that limit AIDS, *Nat. Genet.*, 2004, No. 36, pp. 565–574.
13. Telenti A., Bleiber G. Host genetics of HIV-1 susceptibility, *Future Virology*, 2006, No. 1, pp. 55–70.
14. Sharma G., Kaur G., Mehra N. Genetic correlates influencing immunopathogenesis of HIV infection, *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 134, No. 6, pp. 749–768.
15. Hersberger M., Bonhoeffer S., Rampini S.K., Opravil M., Marti-Jaun J., Telenti A., Häseler E., Ledergerber B., Speck R.F. Swiss HIV Cohort Study. CCTT-repeat polymorphism of the inducible nitric oxide synthase is not associated with HIV pathogenesis, *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 137, No. 3, pp. 566–569.
16. Thørner L.W., Erikstrup C., Harritshøj L.H., Larsen M.H., Kronborg G., Pedersen C., Larsen C.S., Pedersen G., Gerstoft J., Obel N. Ullum H. Impact of polymorphisms in the HCP5 and HLA-C, and ZNRD1 genes on HIV viral load, *Infect. Genet. Evol.*, 2016, No. 41, pp. 185–190.
17. Henrich T.J., Hanhauser E., Hu Z., Stellbrink H.J., Noah C., Martin J.N., Deeks S.G., Kuritzkes D.R., Pereyra F. Viremic Control and Viral Coreceptor Usage in Two HIV-1-Infected Persons Homozygous for CCR5 $\Delta 32$, *AIDS*, 2015, vol. 29, No. 8, pp. 867–876.
18. Levy J.A. Dispelling myths and focusing on notable concepts in HIV pathogenesis, *Trends Mol. Med.*, 2015, vol. 21, No. 6, pp. 341–353.
19. Cabrera-Muñoz E., Fuentes-Romero L.L., Zamora-Chávez J., Camacho-Arroyo I., Soto-Ramírez L.E. Effects of progesterone on the content of CCR5 and CXCR4 coreceptors in PBMCs of seropositive and exposed but uninfected Mexican women to HIV-1, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2012, vol. 132, No. 1–2, pp. 66–72.
20. Maina E.K., Abana C.Z., Bukusi E.A., Sedegah M., Lartey M., Ampofo W.K. Plasma concentrations of transforming growth factor beta 1 in non-progressive HIV-1 infection correlates with markers of disease progression, *Cytokine*, 2016, No. 81, pp. 109–116.
21. Zhu T., Corey L., Hwangbo Y., Lee J.M., Learn G.H., Mullins J.I., McElrath M.J. Persistence of extraordinarily low levels of genetically homogeneous human immunodeficiency virus type 1 in exposed seronegative individuals, *J. Virol.*, 2003, vol. 77, No. 11, pp. 6108–6116.
22. Williams A.G., Folland J.P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance, *J. Physiol.*, 2008, vol. 586, No. 1, pp. 113–121.
23. Meigs J.B., Shrader P., Sullivan L.M., McAteer J.B., Fox C.S., Dupuis J., Manning A.K., Florez J.C., Wilson P.W., D'Agostino R.B.Sr., Cupples L.A. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, No. 21, pp. 2208–2219.
24. Palmer C.N., Kimber C.H., Doney A.S., Proia A.S., Morris A.D., Gaetani E., Quarta M., Smith R.C., Pola R. Combined effect of inflammatory gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort of subjects with type 2 diabetes: a Go-DARTS study, *Diabetes*, 2010, vol. 59, No. 11, pp. 2945–2948.
25. Ruiz J.R., Arteta D., Buxens A., Artieda M., Gómez-Gallego F., Santiago C., Yvert T., Morán M., Lucia A. Can we identify a power-oriented polygenic profile?, *J. Appl. Physiol.*, 2010, vol. 108, No. 3, pp. 561–566.
26. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F., McCredie R.M., Wilcken D.E. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene, *Nat. Med.*, 1996, vol. 2, No. 1, pp. 41–45.

27. Voronjko O.E., Chistyakov D.A., Kobalava Zh.D., Terethenko S.N., Moiseev S.V., Nosikov V.V., *Molekulyarnaya biologiya*, 2000, vol. 34, No. 5, pp. 875–878.
28. Jiang J., Fu W., Wang X., Lin P.H., Yao Q., Chen C. HIV gp120 induces endothelial dysfunction in tumour necrosis factor- α -activated porcine and human endothelial cells, *Cardiovasc. Res.*, 2010, vol. 87, No. 2, pp. 366–374.
29. Duffy P., Wang X., Lin P.H., Yao Q., Chen C. HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells, *J. Surg. Res.*, 2009, vol. 156, № 2, pp. 257–264.
30. Paladugu R., Fu W., Conklin B.S., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries, *J. Vasc. Surg.*, 2003, vol. 38, No. 3, pp. 549–555.
31. Cohen O.J., Paolucci S., Bende S.M., Daucher M., Moriuchi H., Moriuchi M., Cicala C., Davey R.T. Jr., Baird B., Fauci A.S. CXCR4 and CCR5 genetic polymorphisms in long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection: lack of association with mutations other than CCR5-Delta32, *J. Virol.*, 1998, vol. 72, No. 6215, pp. 7.
32. Balotta C., Bagnarelli P., Violin M., Ridolfo A.L., Zhou D., Berlusconi A., Corvasce S., Corbellino M., Clementi M., Clerici M., Moroni M., Galli M. Homozygous delta 32 deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1-infected patient, *AIDS*, 1997, No. 11, pp. 67–71.
33. Theodorou I., Meyer L., Magierowska M., Katlama C., Rouzioux C. HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5 delta 32. Seroco Study Group, *Lancet*, 1997, No. 349, pp. 1219–1220.
34. Quillent C., Oberlin E., Braun J., Rousset D., Gonzalez-Canali G., Métais P., Montagnier L., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Beretta A. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene, *Lancet*, 1998, vol. 351, No. 9095, pp. 14–18.
35. Wichukchinda N., Kitamura Y., Rojanawiwat A., Nakayama E.E., Song H., Pathipvanich P., Auwanit W., Sawanpanyalert P., Iwamoto A., Shioda T., Ariyoshi K. The polymorphisms in DC-SIGNR affect susceptibility to HIV type 1 infection, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2007, No. 23, pp. 686–692.
36. Zhang J., Zhang X., Fu J., Bi Z., Arheart K.L., Barreiro L.B., Quintana-Murci L., Pahwa S., Liu H. Protective role of DC-SIGN (CD209) neck-region alleles with <5 repeat units in HIV-1 transmission, *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 198, No. 68, pp. 71.
37. Liu H., Hwangbo Y., Holte S., Lee J., Wang C., Kaupp N., Zhu H., Celum C., Corey L., McElrath M.J., Zhu T. Analysis of genetic polymorphisms in CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor-1, RANTES, and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in seronegative individuals repeatedly exposed to HIV-1, *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, No. 6, pp. 1055–1058.
38. Jin W., Li C., Du T., Hu K., Huang X., Hu Q. DC-SIGN plays a stronger role than DCIR in mediating HIV-1 capture and transfer, *Virology*, 2014, vol. 83–92, pp. 458–459.
39. Bleul C.C., Farzan M., Choe H., Parolin C., Clark-Lewis I., Sodroski J., Springer T.A. The lymphocyte chemo attractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry, *Nature*, 1996, No. 382, pp. 829–833.
40. Oberlin E., Amara A., Bachelier F., Bessia C., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Schwartz O., Heard J.M., Clark-Lewis I., Legler D.F., Loetscher M., Baggiolini M., Moser B. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1, *Nature*, 1996, No. 382, pp. 833–855.
41. Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M. Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands, *Semin. Immunol.*, 2006, No. 18, pp. 387–403.
42. 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, No. 177, pp. 99–111.
43. Garcia-Morujia C., Rueda P., Torres C., Alcamí J., Luque F., Caruz A. Molecular phenotype of CXCL12 β 3'UTR G801A polymorphism (rs1801157) associated to HIV-1 disease progression, *Curr. HIV Res.*, 2009, vol. 7, No. 4, pp. 384–389.
44. Hogan C.M., Hammer S.M. Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics, *Ann. Intern. Med.*, 2001, No. 134, pp. 978–996.
45. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression, *Retrovirology*, 2007, No. 4, pp. 52.
46. Wu L., LaRosa G., Kassam N., Gordon C.J., Heath H., Rüffing N., Chen H., Humblas J., Samson M., Parmentier M., Moore J.P., Mackay C.R. Interaction of chemokine receptor CCR5 with its ligands: multiple domains for HIV-1 gp120 binding and a single domain for chemokine binding, *J. Exp. Med.*, 1997, No. 186, pp. 1373–1381.
47. Gianesin K., Freguja R., Carmona F., Zanchetta M., Del Bianco P., Malacrida S., Montagna M., Rampon O., Giaquinto C., De Rossi A. The role of genetic variants of Stromal cell-Derived Factor 1 in pediatric HIV-1 infection and disease progression, *PLoS One*, 2012, vol. 7, No. 9, pp. e44460.
48. Mehlotra R.K., Hall N.B., Bruse S.E., John B., Zikursh M.J., Stein C.M., Siba P.M., Zimmerman P.A. CCR2, CCR5, and CXCL12 variation and HIV/AIDS in Papua New Guinea, *Infect. Genet. Evol.*, 2015, No. 36, pp. 165–173.
49. Pushkaryov V.P., Rakhmanina L.V., Lekomcev E.V., Ponomaryov V.A., Yanbaev Yu.A., Degtyaryov A.V., Dyatlov D.A., *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tur*, 2010, No. 1, pp. 36–39.

50. Baranov V.S. *Geneticheskiy pasport — osnova individual'noy i prediktivnoy medicinih* (Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine), Saint-Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2009.
51. Apostolakis S., Baritaki S., Krambovitis E., Spandidos D.A. Distribution of HIV/AIDS protective SDF1, CCR5 and CCR2 gene variants within Cretan population, *J. Clin. Virol.*, 2005, vol. 34, No. 4, pp. 310–314.
52. Abdi R., Tran T.B., Sahagun-Ruiz A., Murphy P.M., Brenner B.M., Milford E.L., McDermott D.H. Chemokine receptor polymorphism and risk of acute rejection in human renal transplantation, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, vol. 13, No. 3, pp. 754–758.
53. Tang J., Rivers C., Karita E., Costello C., Allen S., Fultz P.N., Schoenbaum E.E., Kaslow R.A. Allelic variants of human beta-chemokine receptor 5 (CCR5) promoter: evolutionary relationships and predictable associations with HIV-1 disease progression, *Gen. and Immun.*, 1999, No. 1, pp. 20–27.
54. Winkler Ch., Modi W., Smith M.W., Nelson G.W., Wu X., Carrington M., Dean M., Honjo T., Tashiro K., Yabe D., Buchbinder S., Vittinghoff E., Goedert J.J., O'Brien Th. R., Jacobson L.P., Detels R., Donfield Sh., Willoughby A., Gomperts E., Vlahov D., Phair J. Genetic Restriction of AIDS Pathogenesis by an SDF-1 Chemokine Gene Variant, *Science*, 1998, No. 279, pp. 389–393.
55. Sellis D., Callahan B.J., Petrov D.A., Messer P.W. Heterozygote advantage as a natural consequence of adaptation in diploids, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, No. 51, pp. 20666–20671.
56. Ferre A.L., Hunt P.W., McConnell D.H., Morris M.M., Garcia J.C., Pollard R.B., Yee H.F., Martin J.N., Deeks S.G., Shacklett B.L. HIV controllers with HLA-DRB1*13 and HLA-DQB1*06 alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses, *J. Virol.*, 2010, vol. 84, No. 21, pp. 11020–11029.
57. Malavazi I., Abrão E.P., Mikawa A.Y., Tagliavini S.A., da Costa P.I. Evaluation of the polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene and the levels of folate and B12 in HIV-infected patients under antiretroviral therapy, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2004, vol. 37, No. 6, pp. 469–475.
58. Deminice R., Silva T.C., de Oliveira V.H. Elevated homocysteine levels in human immunodeficiency virus-infected patients under antiretroviral therapy: A meta-analysis, *World. J. Virol.*, 2015, vol. 4, No. 2, pp. 147–155.

Статья поступила 20.04.2016 г.

Контактная информация: Лебедева Наталья Николаевна, lebedevenatalya@rocketmail.com

Коллектив авторов:

Лебедева Наталья Николаевна — врач клинической лабораторной диагностики Московского областного центра по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8, e-mail: lebedevenatalya@rocketmail.com;
Ефремов Илья Алексеевич — к.б.н., с.н.с. лаборатории постгеномных молекулярно-генетических исследований Института биохимической физики имени Н.М.Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4, e-mail: info@tapotili.ru;
Туракулов Рустамжон Исмаилович (Rust Turakulov) — к.б.н., Senior Scientist, Australian Genome Research Facility (AGRF), Melbourne Area, Australia, e-mail: roustam_t@yahoo.com;
Кондрашова Татьяна Васильевна — к.б.н., специалист по молекулярной диагностике ООО «Рош Диагностика Рус», 115114, Москва, ул. Летниковская, 2, e-mail: tatina.kondrashova@roche.com.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

в объединенном каталоге подписных изданий

ООО «Агентство «Книга –Сервис». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**