10.46235/1028-7221-17095-IHD

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS8084 ГЕНА HLA-DRA НА РАЗВИТИЕ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ И ЭКСПРЕССИЮ ИНТЕРФЕРОН-СТИМУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ MX2, IFNM1 И ADAR1

Жиемуратова Г. К. [2],
Кадиров Ж. Ф. [1],
Ризаев Ж. А. [1],
Зиядуллаев Ш. Х. [2],
Осланов А. А. [1],
Файзуллаева Д. Б. [3],
Камалов З. С. [3],
Душанова Г. А. [1]

[1] Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан, г. Самарканд.
[2] Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан.
[3] Республиканский центр по борьбе со СПИДом Узбекистана.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

INFLUENCE HLA-DRA GENE RS8084 POLYMORPHISM AND THE DEVELOPMENT OF HIV1 INFECTION ON THE EXPRESSION OF INTERFERON-STIMULATING GENES MX2, IFNM1, ADAR1

Jiemuratova G. [b],
Kadirov J. F. [a],
Rizaev J. A. [a],
Ziyadullaev S. K. [b],
Oslanov A. A. [a],
Fayzullaeva D. B. [c],
Kamalov Z. S. [c],
Dushanova G. A. [a]

[a] Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.
[b] Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.
[c] Republican Center for AIDS Control of Uzbekistan.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

Резюме

У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 определенные аллели могут замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте. Это может указывать на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом.

В данном исследовании анализируется распределение больных ВИЧ-1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп, а также изменения уровня CD4% и экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у инфицированных пациентов.

Обследовано 143 пациента с диагнозом ВИЧ1 в возрасте от 14 до 66 лет. Контрольную группу составили 67 практически здоровые лица в возрасте от 15 до 57 лет, не связанные родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отягощенности по данному заболеванию.

Результаты показывают, что наибольшее количество инфицированных наблюдается на третьей стадии заболевания симптоматическая фаза среди молодежи 14-35 лет. На более поздних стадиях заболевания уровень CD4% значительно снижается, что свидетельствует о прогрессировании иммунного дефицита. Также выявлена связь между генотипом HLA-DRA и уровнем CD4%, что открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению ВИЧ. Дополнительно исследование показало значительное повышение экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у больных ВИЧ, что подтверждает активацию антивирусных механизмов в ответ на инфекцию.

Исследование показало, что ВИЧ1 инфекция сопровождается значительными изменениями в иммунной системе, что подтверждается снижением уровня CD4% и повышением экспрессии ключевых антивирусных генов, таких как MX2, IFNM1 и ADAR1. Учитывая роль генетических факторов, таких как полиморфизм HLA-DRA, в прогрессировании заболевания, можно выделить важность персонализированного подхода к лечению.

Ключевые слова: полиморфизм rs8084, HLA-DRA, ВИЧ1, CD4, стадии ВИЧ, иммунный ответ.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

Abstract

In individuals infected with HIV, the influence of rs8084 polymorphism suggests that certain alleles may slow disease progression at an older age, allowing people with specific genotypes to maintain higher CD4 levels even if they are infected later in life. This may indicate a more effective activation of the immune response with age.

This study analyzes the distribution of HIV-1 patients by disease stages depending on age groups, as well as changes in CD4% levels and the expression of the MX2, IFNM1, and ADAR1 genes in infected patients.

A total of 143 patients diagnosed with HIV-1, aged 14 to 66 years, were examined. The control group consisted of 67 practically healthy individuals aged 15 to 57 years, who were unrelated, had no clinical signs of HIV infection, and had no hereditary predisposition to the disease.

The results show that the highest number of infections occurs in the third stage of the disease (symptomatic phase) among young individuals aged 14–35 years. At later stages of the disease, CD4% levels significantly decrease, indicating the progression of immune deficiency. A correlation was also identified between the HLA-DRA genotype and CD4% levels, highlighting the potential for a personalized approach to HIV treatment. Additionally, the study revealed a significant increase in the expression of the MX2, IFNM1, and ADAR1 genes in HIV-infected patients, confirming the activation of antiviral mechanisms in response to infection.

The study demonstrated that HIV-1 infection is associated with significant changes in the immune system, as evidenced by a decrease in CD4% levels and an increase in the expression of key antiviral genes such as MX2, IFNM1, and ADAR1. Given the role of genetic factors, such as HLA-DRA polymorphism, in disease progression, the importance of a personalized treatment approach is emphasized.

Keywords: Polymorphism rs8084, HLA-DRA, HIV-1, CD4, HIV stages, immune response.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

1 **Введение**

Полиморфизм rs8084 гена HLA-DRA может оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции, возрастные особенности и уровни CD4 в крови у инфицированных ВИЧ1 и ВИЧ2. Исследования, связанные с HLA-гены, показывают, что они играют ключевую роль в иммунном ответе на ВИЧ. Ген HLA-DRA кодирует часть молекулы антиген-презентирующего комплекса MHC II, которая участвует в презентации антигенов Т-лимфоцитам, что критично для иммунного ответа на инфекции, включая ВИЧ [3]. Разные аллели гена могут влиять на эффективность распознавания вирусных антигенов и, соответственно, на прогрессию заболевания. Уровень CD4+ Т-клеток является важным маркером иммунной функции у ВИЧ-инфицированных. У людей с определенными аллелями HLA-DRA может наблюдаться лучший иммунный контроль ВИЧ, что позволяет сохранять более высокие уровни CD4+ клеток в крови на протяжении длительного времени [2].

У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 определенные аллели могут замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте [2, 5]. Это может указывать на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом. ВИЧ2 обычно протекает более медленно, чем ВИЧ1, и в некоторых случаях носители ВИЧ2 могут сохранять нормальные уровни CD4 на протяжении более длительного времени. Это может частично объясняться различиями в полиморфизмах генов HLA, включая rs8084, которые могут способствовать иммунной системе эффективно контролировать вирус [1, 6].

Для более точного понимания, как именно полиморфизм rs8084 HLA-DRA влияет на ВИЧ1-инфицированных, необходимо провести исследования, чтобы установить, как различные аллели гена HLA-DRA rs8084 коррелируют с клиническими исходами, такими как прогрессия заболевания, уровни CD4 и возрастные характеристики [3, 7].

Течение ВИЧ-инфекции делится на несколько фаз, которые характеризуются различными клиническими признаками и уровнями вирусной нагрузки. Эти фазы могут различаться по продолжительности и интенсивности проявлений у разных людей [4, 8].

2 **Материал и методика**

Обследовано 143 пациента с диагнозом ВИЧ1 в возрасте от 14 до 66 лет. Контрольную группу составили 67 практически здоровые лица в возрасте от 15 до 57 лет, не связанные родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отягощенности по данному заболеванию. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялись на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз., в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий. Уровень экспрессия генов ADAR1, MX2, IFTM1 были исследованы методом количественного ПЦР с использованием «Наборов для оценки экспрессии генов ADAR1, MX2, и IFTM1» «Inogene» (Россия)

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Генотипирование полиморфных локусов состояло из нескольких этапов:

1. Забор периферической крови;
2. Выделение мРНК из лимфоцитов;
3. Синтез кДНК из мРНК;
4. Детекция полиморфизмов путем проведения количественного - ПЦР;

Сравнительный анализ следующих генов: ADAR1, MX2, IFTM1, был проведен с использованием модель по типу «case-control» сравнения двух сравнительных групп или подгрупп. Выборка «case» состояла из 83 пациентов с ВИЧ1 инфекцией. Средний возраст этих больных составил (32±7,8). Контрольная выборка состояла из 63 условно-здоровых доноров узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов ($p>0.05$), без каких-либо сопутствующих патологий.

Поиск последовательностей генов ADAR1, MX2, IFTM для подбора олигопраймеров производился в NCBI GenBank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank). Нуклеотидные последовательности и оценки характеристик олигопраймеров этих генов проводили с исползованием пакет программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США).

Каждая реакционная смесь объемом 25 мкл при постановке ПЦР включала смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов 10 М 0,5 мкл, 1 е.а. Taq-ДНК-полимеразы, 10 х буфер Gold Star 0,5 мкл, MgCl2 10мМ 1,5 мкл, 0,1 мкМ каждого праймера и 1 мкл геномной ДНК в концентрации 0,1 мкг/мл.

Забор биоматериала осуществляли с использованием стандартных вакуумных пробирок, содержащих антикоагулянта ЭДТА-К3 (Vacutainer Becton Dickinson International,США). Выделения мРНК для ПЦР исследований выделялась из 100 мкл венозной крови с применением комплект реагентов «TriZ reagent» («Inogene», Россия). Концентрации мРНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм. Чистота всех образцов мРНК, составила, 1.7/1.8. Детекции продуктов накопления генов ADAR1, MX2, IFTM1, осуществляли методом количественного ПЦР в режиме реального времени.

Синтез кДНК проводили с использованием коммерческого набора «Rever Zyme» («Inogen», Россия), с использованием термоциклера CFX96 (Biorad, США) в соответствии со следующими программами амплификации:

Инкубация - 65^0C (5 минут), 37^0C (37 минут), ∞ хранение.

Анализ ПЦР проводили в режиме «реального времени» с флуоресцентной детекцией накопления продуктов амплификации ДНК с использованием термоциклеров Rotor Gene Q («Corbett Research» QUAGEN Германия) и CFX96 (Biorad, США), и в соответствии со следующими программой амплификации:

Предварительная денатурация – 95^0C (10 мин), 1 цикл амплификации, 95^0C (10 сек) – денатурация, 60^0C (50 сек) – отжиг праймеров, и заключительный синтез. 47 цикл амплификации, 10 мин хранение при 4^0C.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

В соответствии инструкции производителя для каждого гена были определены на основании интенсивности и сочетания полос амплифицированных фрагментов в «целевом гене» и «гена-нормализатора».

Результаты тестирования и детекции полиморфизмов следующих генов: ADAR1, MX2, IFTM1 в группе больных n=83 и в контрольной группе n=63 представлены в рис. 1 и 2.

Относительное содержание иммунорегуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклонального антитела CD4 производства Института иммунологии МЗ РФ (Москва), методом розеткообразования с эритроцитами человека 0 (1) группы крови, сенсибилизированными in vitro соответствующими моноклональными антителами.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica for Windows v. 6.0, MS Excel'98 (Microsoft). Рассчитывались средние значения, стандартные отклонения, стандартные ошибки среднего и 95%-ные доверительные интервалы. Частоты генотипов и аллелей сравнивались с помощью точного двустороннего критерия Фишера (P). Для коррекции на множественность сравнений использовалась поправка Бонферрони (P'). Относительный риск заболевания (OR) рассчитывался по формуле J.M. Bland (2000).

3 **Полученные результаты**

Результаты исследований по распределению больных ВИЧ1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп приведены в таблице 2

Первая стадия острая фаза первоначальная или остроинфекционная фаза характеризуется высокой вирусной нагрузкой, у большинства людей наблюдается синдром острых ретровирусных инфекций, схожий с симптомами гриппа или простуды: лихорадка, усталость, увеличение лимфоузлов, боль в горле, кожные высыпания, головная боль. Иммунная система ещё не разработала полноценный ответ на вирус, но начинают вырабатываться антитела. Период длительности составляет 2-4 недели после заражения. Как видно из таблицы 2 в исследованной группе с начальной стадией заболевания возраст инфицированных лиц составил от18-61 лет из них, 18-25 лет 2 больных ВИЧ1 инфицированных и от 25-50 лет 7 лиц инфицированных ВИЧ1, 50 лет и старше 3 больных состояли в стадия 1 из исследованной группы (рис.1.).

Стадия вторая латентная фаза клиническое латентное состояние, длительность периода составляет от 2 до 15 лет, в среднем 8-10 лет. Симптомы могут отсутствовать или быть минимальными, но вирус продолжает активно размножаться в организме. Иммунная система функционирует относительно нормально, количество CD4 клеток постепенно уменьшается. Вирусная нагрузка остается на низком уровне. Если не проводится антиретровирусная терапия, иммунный ответ продолжает ослабевать, и человек может стать уязвимым для других инфекций. В исследованной группе таблица 2, лица инфицированные ВИЧ1 в промежуточной стадии заболевания находились

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

лица от 18-65 лет, из них в группе от 18-25 лет 2 больных, от 25-30 лет 3 ВИЧ1 инфицированные, от 30-40 лет 8 больных и 40 лет и старше 15 больных состояли в 2 стадии заболевания.

Третья стадия симптоматической ВИЧ-инфекции, период длительности может наступить через несколько лет, если не проводится лечение. На этой стадии уровень CD4 клеток значительно снижается, и иммунная система становится ослабленной. Появляются симптомы, такие как хроническая усталость, потеря веса, диарея, ночные поты, увеличение лимфатических узлов. Больные ВИЧ1 становятся уязвимыми к различным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, а также к оппортунистическим заболеваниям. В исследованной группе выявлено 88 больных ВИЧ1 с тяжелой стадией заболевания, возраст больных составил от 14-59 лет. Исследования по группам показывают от 14-20 лет самая большая численность инфицированных 43 человека, в группе от 21-25 лет составили 9 больных, от 25-30 лет 6 больных и от 31-35 лет 4 ВИЧ1 инфицированных, 35 лет и старше 24 ВИЧ1 инфицированных больных. Таким образом, в исследованной группе самая большая численность заболевших находились на третьей стадии заболевания в группе от 14 до 20 лет у молодых возрастных лиц.

На четвертой стадии СПИДа синдром приобретенного иммунного дефицита, период длительности которой составляет через 10-15 лет после заражения, в исследованной группе ВИЧ1 инфицированных лиц находились всего 11 больных, от 19-35 лет. Из них 6 больных составляли возрастную группу от 19-35 лет, 5 больных от 35 лет и старшую возрастную группу. Четвертая стадия заболевания характеризуется снижением уровня CD4 клеток до критического уровня менее 200 клеток/мм^3. Наличием оппортунистических инфекций или редких видов рака, таких как пневмоцистная пневмония, туберкулез, криптококковый менингит, саркома Капоши и других заболеваний.

У больных с СПИДом наблюдаются тяжелые осложнения, такие как нарушение работы многих органов и систем.

Пятая стадия заболевания реактивация инфекции-рецидив в исследования группе находились всего 2 больных, пациенты с терминальной стадией заболевания от 21-39 лет, период длительности этой стадии происходит при прекращении или неэффективности антиретровирусной терапии. Вирус может снова активироваться, особенно если пациент прекращает лечение или лечение не соответствует требованиям. Это может привести к быстрому ухудшению состояния и развитию тяжелых оппортунистических инфекций.

Фаза компенсации/контролируемая инфекция с антиретровирусной терапией или шестая стадия возможен при эффективной антиретровирусной терапии АРТ. Вирусная нагрузка снижается до неопределяемого уровня, что позволяет иммунной системе работать более эффективно. Количество CD4 клеток стабилизируется или восстанавливается, что предотвращает развитие

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

СПИДа. Снижается вероятность передачи вируса, и люди с контролируемой инфекцией могут жить практически нормальной жизнью при условии соблюдения лечения. В исследованной выборке 4 человека находились на последней стадии заболевания.

Таким образом, данные, приведенные в таблиц 2 показывает количество пациентов на разных стадиях ВИЧ в зависимости от возрастных групп, большое количество ВИЧ1 инфицированных относятся к III стадии заболевания на в возрасте 14-35 лет.

Данные исследования ВИЧ1 инфицированных лиц, по стадиям заболевания, в зависимости от уровня CD4% в сравнении с контрольной группой приведены в таблице 3.

По данным таблицы 3 видно, у ВИЧ1 инфицированных лиц в первой стадии заболевания (n=12) средний уровень CD4% составляет 15,4 ± 2,4, в то время как в контрольной группе показатель CD4% составил 33,7 ± 0,2, у лиц ВИЧ1 инфицированных во второй n=25 и в третьей стадии заболевания n=88 уровень CD4% составил низкие показатели 18,7 ± 4,7, 18,8 ± 5,1 по сравнению с контрольной группой. Лица находившие на четвертой стадии заболевания имели низкие показатели CD4% у больных ВИЧ 15,23 ± 2,1 по сравнению с контрольной группой. Данные больных пятой и шестой группы не дали точных данных из-за малой выборки.

Исследованная группа показывает снижение уровня CD4% во всех стадиях ВИЧ1 инфицированных лиц по сравнению с контрольной группой 33,7 ± 0,2. На более ранних I, II стадиях заболевания уровень CD4% относительно выше, чем на поздних стадиях III и IV.

В таблице 3 видно, что по мере прогрессирования заболевания уровень CD4% у больных ВИЧ снижается, что является характерным признаком ослабления иммунной системы.

В таблице 4 приведены значения уровня CD4% для различных генотипов на разных стадиях ВИЧ1. Из представленных данных видно, лица имеющие генотип C/C, и которые находились от первого до шестого стадия заболевания в возрастной группе от 18-65 лет имели уровень CD4% 17,4±2,4 по сравнению с здоровыми лицами с генотипом C/C.

Анализ показателя CD4% у лиц с гетерозиготным генотипом C/T HLA-DRA rs 8084 в возрасте от 14-65 лет во второй, третьей, четвертой стадии заболевания, показали низкий уровень 16,5±3,2 по сравнению с другими группами, разница показателей имели достоверную значимость ($P \leq 0{,}05$).

Лица, имеющие гомозиготный генотип T/T HLA-DRA rs8084 обнаружены только у ВИЧ1 инфицированных лиц, у лиц на второй и третьей стадии заболевания в возрасте от 18-59 лет уровень CD4% равнялся 14,8±3,1, разница показателей имели достоверную разницу ($P \leq 0{,}01$).

Уровень экспрессии по отношению к GUSB в контрольной группе равен 0,36, а у больных ВИЧ-1 инфекцией 0,68 (таблица 5). Это показывает, что экспрессия гена MX2 у больных ВИЧ1 инфекцией почти в два раза выше, чем в контрольной группе, что указывает на усиление активности этого гена в

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

ответ на вирусную нагрузку. В целом, увеличение экспрессии MX2 может свидетельствовать о его важной роли в антивирусном иммунном ответе, направленном на ограничение репликации ВИЧ1.

В контрольной группе количество копий гена IFNM1 составило 489±11,5, а в группе больных ВИЧ1 инфекцией 1391±18,2 ($p \leq 0, 001$).

Таким образом, у больных ВИЧ1 инфекцированных экспрессия гена IFNM1 значительно увеличена, что подтверждается почти в 3 раза большим количеством копий гена. Уровень экспрессии по отношению к GUSB в контрольной группе равен 0,3, а у больных ВИЧ1 инфекцией 0,73. Увеличение экспрессии IFNM1 у больных ВИЧ1 подтверждает усиленную активацию интерферонов типа I, таких как IFNα, что способствует активации других интерферон-стимулируемых генов и противовирусной активности клеток, направленной на ограничение репликации вируса.

В контрольной группе количество копий гена ADAR1 составило 28861±15,7, а в группе больных ВИЧ1 инфекцией 45770,78±17,8 ($p \leq 0, 001$), что также указывает на значительное повышение экспрессии этого гена у больных ВИЧ1 инфекцией. Уровень экспрессии по отношению к GUSB в контрольной группе равен 0,618, а у больных ВИЧ1 инфекцией 0,98. Увеличение экспрессии гена ADAR1 у больных ВИЧ1 инфицированных пациентов свидетельствует о его вовлеченности в процессе редактирования РНК и стабилизации вирусной РНК, что может помочь в ограничении репликации ВИЧ1.

Все три исследуемых гена MX2, IFNM1, ADAR1 показывают значительно более высокую экспрессию у больных ВИЧ1 инфекцией по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активизацию интерферон-опосредованных путей в ответ на вирусную инфекцию. Наибольшее увеличение экспрессии наблюдается для генов IFNM1 и MX2, что свидетельствует о важности этих генов для противовирусного иммунного ответа на ВИЧ1. Повышенная экспрессия этих генов у больных ВИЧ1 инфицированных пациентов подтверждает их участие в регуляции противовирусного ответа, и их роль в ограничении репликации вируса, что открывает перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на активизацию интерфероновых путей для улучшения контроля над инфекцией [10].

Данные, полученные в ходе исследования экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у пациентов с ВИЧ1 инфекцией, дают ценную информацию о механизмах иммунного ответа на вирус и его регулирование. Несмотря на достижения в области антиретровирусной терапии, ВИЧ1 продолжает представлять собой серьёзную угрозу для здоровья, вызывая хронический иммунодефицит и повышенную восприимчивость к инфекциям. Исследование роли интерферон-опосредованных путей, включающих активацию специфических генов, таких как MX2, IFNM1 и ADAR1, приобретает особую значимость для более глубокого понимания процессов защиты организма от ВИЧ и разработки новых терапевтических стратегий.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Результаты исследования показывают, что экспрессия генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у ВИЧ1 инфицированных пациентов значительно повышена по сравнению с контрольной группой. Этот результат свидетельствует о том, что активация интерфероновых путей является важной частью клеточного ответа на вирус и играет роль в ограничении его репликации. Повышенная экспрессия MX2 и IFNM1 подтверждает их ключевую роль в защите от ВИЧ1, так как эти гены являются важными маркерами интерферон-опосредованной активности и ограничивают репликацию вируса. Ген ADAR1 также проявляет свою активность, что указывает на его участие в стабилизации клеточного ответа на вирусную нагрузку [6, 9].

Особенно важным является то, что наибольшая активность была обнаружена для генов MX2 и IFNM1, что подтверждает их важность в первичном противовирусном ответе. Ген MX2, кодирующий белок с противовирусной активностью, ограничивает репликацию ВИЧ1, а также других вирусов, таких как вирусы гриппа, через взаимодействие с нуклеокапсидом вируса и блокировку его проникновения в ядро клетки. Ген IFNM1, который кодирует интерферон-α, является ключевым компонентом иммунного ответа, активируя антивирусные механизмы в клетках. Увеличенная экспрессия этих генов у ВИЧ1 инфицированных пациентов может быть связана с усиленной активностью противовирусного иммунного ответа, направленного на сдерживание репликации вируса.

Также стоит отметить, что повышенная экспрессия ADAR1 может играть роль в регуляции вирусной РНК, оказывая влияние на её стабильность и способствуя снижению репликации вируса. Это подтверждает его важность в контексте борьбы организма с ВИЧ1. Несмотря на это, его активность по сравнению с MX2 и IFNM1 в данном исследовании была несколько ниже, что может свидетельствовать о различных путях активации этих генов в ответ на вирусную нагрузку.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают значимость интерферон-опосредованных механизмов в защите организма от ВИЧ1, а также их потенциал в качестве терапевтической цели. Усиление активности этих генов может стать основой для новых стратегий терапии, направленных на активизацию эндогенных механизмов защиты организма. Это может улучшить эффективность антиретровирусной терапии и помочь в разработке методов, способствующих снижению вирусной нагрузки и улучшению качества жизни пациентов с ВИЧ1.

Понимание роли генов MX2, IFNM1 и ADAR1 в контексте ВИЧ1 инфекции открывает новые перспективы для исследований, направленных на оптимизацию лечения и разработку инновационных методов воздействия на вирусную инфекцию.

В рис.3 представлено результаты экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у больных ВИЧ1 инфекцией на различных стадиях заболевания, которая демонстрирует динамику изменений экспрессии генов в зависимости от стадии заболевания ВИЧ. На более поздних стадиях III и IV наблюдается

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

значительное снижение уровней экспрессии по сравнению с ранними стадиями I и II, что может свидетельствовать о влиянии прогрессирования инфекции на генетическую активность клеток.

Анализ данных показывают значительное влияние генотипа HLA-DRA на уровень CD4% у пациентов с ВИЧ1. В частности, лица с генотипом гомозиготным C/C демонстрируют более высокий уровень CD4% 17,4±2,4 по сравнению с лицами имеющие генотипы C/T и T/T, что особенно выражено на более поздних стадиях заболевания. У лиц с гетерозиготным генотипом C/T уровень CD4% составил 16,5±3,2, а у лиц с генотипом T/T 14,8±2,1. Все эти различия статистически значимы ($p \leq 0{,}01$), что подтверждает наличие взаимосвязи между генотипом HLA-DRA и уровнем CD4% в зависимости от стадии заболевания (рис.2.). Эти результаты подчеркивают важность учета генетических факторов при оценке иммунного статуса пациентов с ВИЧ1, что может способствовать улучшению методов диагностики и персонализированного подхода к лечению.

Исследование, представленные в данном исследовании, позволяет сделать важные выводы о взаимосвязи различных генетических маркеров, стадий заболевания и уровня иммунного ответа у больных ВИЧ-1 инфекцией. Один из ключевых аспектов исследования анализ экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1, а также их связи с уровнем CD4%, что даёт представление о механизмах иммунного ответа на ВИЧ и его прогрессировании.

Из анализа распределения больных ВИЧ по стадиям заболевания таблица 2 видно, что наибольшее количество инфицированных находится на третьей стадии, то есть в фазе симптоматической ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о высоком уровне распространенности заболевания среди молодежи 14-35 лет. Это может указывать на необходимость усиленной профилактической работы среди молодых людей, а также на важность своевременной диагностики, чтобы предотвратить переход в более тяжелые стадии заболевания.

В таблице 3 представлена динамика изменений уровня CD4% в зависимости от стадии заболевания. Показатели CD4% у больных ВИЧ1 на всех стадиях заболевания значительно ниже, чем в контрольной группе, что подтверждает ослабление иммунной системы с прогрессированием инфекции. На ранних стадиях заболевания I и II уровень CD4% еще относительно высок, что указывает на возможность контроля заболевания на этих этапах, однако на более поздних стадиях уровень CD4% стремительно снижается. Эти данные подтверждают важность ранней диагностики и начала антиретровирусной терапии, чтобы избежать прогрессирования заболевания.

Результаты анализа полиморфизма HLA-DRA таблица 4 показали, что генотип C/C ассоциирован с более высоким уровнем CD4%, особенно на более ранних стадиях заболевания. Это открывает перспективы для генетической диагностики и персонализированного подхода к лечению ВИЧ, что может улучшить исход лечения и повысить эффективность терапии у пациентов с различными генотипами. Исследование полиморфизмов генов и их влияния на

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

уровень CD4% может помочь в создании более точных предсказательных моделей для оценки иммунного статуса пациентов и прогноза заболевания.

Одним из значимых результатов является повышение экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 у больных ВИЧ1 инфекцией по сравнению с контрольной группой. Эти гены играют ключевую роль в антивирусной активности, активируя интерфероновые пути и способствуя ограничению репликации вируса. Увеличенная экспрессия этих генов, особенно IFNM1 и MX2, подчеркивает важность этих молекул в ответе организма на вирусную инфекцию. Это также открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на усиление интерфероновых путей, что может помочь в борьбе с ВИЧ и улучшить контроль над инфекцией.

Результаты таблицы 5 показывают, что различия в экспрессии генов MX2, IFNM1 и ADAR1 также зависят от генотипа HLA-DRA, что подтверждает важность учета генетических факторов в оценке иммунного ответа пациентов с ВИЧ. На более поздних стадиях заболевания, когда иммунная система ослаблена, наблюдается значительное снижение экспрессии этих генов. Это может указывать на потерю способности организма эффективно бороться с вирусом на более поздних этапах заболевания.

Исследование показало, что ВИЧ1 инфекция сопровождается значительными изменениями в иммунной системе, что подтверждается снижением уровня CD4% и повышением экспрессии ключевых антивирусных генов, таких как MX2, IFNM1 и ADAR1. Учитывая роль генетических факторов, таких как полиморфизм HLA-DRA, в прогрессировании заболевания, можно выделить важность персонализированного подхода к лечению. Также результаты исследования подчеркивают значимость ранней диагностики и своевременного начала антиретровирусной терапии, что может существенно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Праймеры исследуемых генов.
Table 1. Primers for the studied genes.

Гены Genes	Прямой праймер Forward Primer	Обратный праймер Reverse Primer
MX2	GGAGGGAGGGACCACTAC AA	AATGGGATCTGGTTGGC GAG
IFTM1	GGGACTTGTGTGTCCCTGT	TGTATCTAGGGGCAGGA CCA
ADAR1	TTTTCCCCCAAGCCCTCTT C	GCAAGATTTGCTCAAGC CCC
GUSB	GCAGACACAGGAGATACG GG	TCCTTTCTGCCAAGAAT CCCC
rs8084	TTGCAGGAGTAGACAAAG TA	CTGTTCAAGTGGGGTGG TCA

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

Таблица 2. Распределение больных ВИЧ по стадиям заболевания и возрастным группам.

Table 2. Distribution of HIV Patients by Disease Stage and Age Group.

Стадия ВИЧ1 HIV-1 Stage	**Возрастные группы n=143** Age Groups (n=143)				
Стадия I: 18-61 Stage I: 18-61	18-25 n=2	25-50 n=7	50≤ n=3	-	-
Стадия II: 18-65 Stage II: 18-65	18-25 n=2	25-30 n=3	30-40 n=8	40≤ n=15	
Стадия III: 14-59 Stage III: 14-59	14-20 n=43	21-25 n=9	25-30 n=6	31-35 n=4	35≤ n=24
Стадия IV: 19-35 Stage IV: 19-35	19-35 n=6	35≤n=5	-	-	-
Стадия V: 21-39 Stage V: 21-39	21-39 n=2	-	-	-	-
Стадия VI: 14-19 Stage VI: 14-19	14-19 n=4	-	-	-	-

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Таблица 3. Сравнение уровня CD4% у больных ВИЧ и контрольной группы в зависимости от стадии заболевания.

Table 3. Comparison of CD4% levels in HIV patients and the control group depending on disease stage.

Стадия ВИЧ1 HIV-1 stage	**Количество больных n=143** Number of patients (n=143)	**Больные ВИЧ1 CD4% n=143** HIV-1 patients CD4% (n=143)	**Контрольная группа CD4% n=63** Control group CD4% (n=63)
Стадия I Stage I	n=12	15,4±2,4**	33,7±0,20
Стадия II Stage II	n=28	18,7±4,7**	
Стадия III Stage III	n=86	18,8±5,1**	
Стадия IV Stage IV	n=11	15,23±2,1**	
Стадия V Stage V	n=2	**малая выборка** small sample	
Стадия VI Stage VI	n=4	**малая выборка** small sample	

Примечание: **p≤0,01 по сравнению с контрольной группой.

Note: **p≤0.01 compared to the control group.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Таблица 4. Взаимосвязь полиморфизма HLA-DRA с уровенем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Table 4. Association of HLA-DRA polymorphism with CD4% levels depending on the stage of HIV Infection.

HLA-DRA Генотип n=143 HLA-DRA genotype n=143	**Возраст** Age	**Стадия ВИЧ1** HIV1 stage	**CD4% ВИЧ1 инф. n=143** CD4% HIV-1 infection n=143	**CD4% контрольная группа n=63** CD4% in the control group n=63	**P**
C/C n=125	18-65	I-VI	17,4±2,4**	34,8±0,21	p≤0,01
C/ T n=11	14-65	II, III, IV	16,5±3,2**	31,7±0,18	p≤0,01
T/T n=7	18-59	II, III	14,8±2,1**	-	p≤0,01

Примечание: **p≤0,01 по сравнение с контрольной группой и с исследуемыми группами.

Note: p≤0.01 compared to the control group and the study groups.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Таблица 5. Результаты экспрессии генов MX2, IFNM1, ADAR1 у больных ВИЧ-1 инфекцией.

Table 5. Gene expression results of MX2, IFNM1, and ADAR1 in HIV-1-infected patients.

Гены Genes	**Количество копий генов** Gene copy number	**Количества копий генов GUSB** GUSB Gene copy numbers	**Показатели экспрессии гена** Gene expression levels	**Уровень экспрессии по отношению к GUSB** Expression level relative to GUSB
MX2				
Контрольная группа n=87 Control group n=87	60,1±12,3	165,8±7,4**	0,36	1,9
Больные ВИЧ1 n=157 HIV-1 patients n=157	113,8±8,6	165,8±7,4	0,68	
IFNM1				
Контрольная группа n=87 Control group n=87	489±11,5	1841,3±8,7**	0,3	2,5
Больные ВИЧ1 n=157 HIV-1 patients n=157	1391±18,2	1841,3±8,7	0,73	
ADAR1				
Контрольная группа n=87 Control group n=87	28861±15,7	46657±11,3**	0,618	1,59
Больные ВИЧ1 n=157 HIV-1 patients n=157	45770,78±17,8	46657±11,3	0,98	

Примечание: **p≤0, 001 по сравнению со сравниваемой группой.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

Note: **p≤0.001 compared to the comparison group.

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

РИСУНКИ

Рисунок 1. Результат проведения ПЦР в режиме реального времени (выявление целевого гена).

Figure 1. Real-time PCR results (target gene detection).

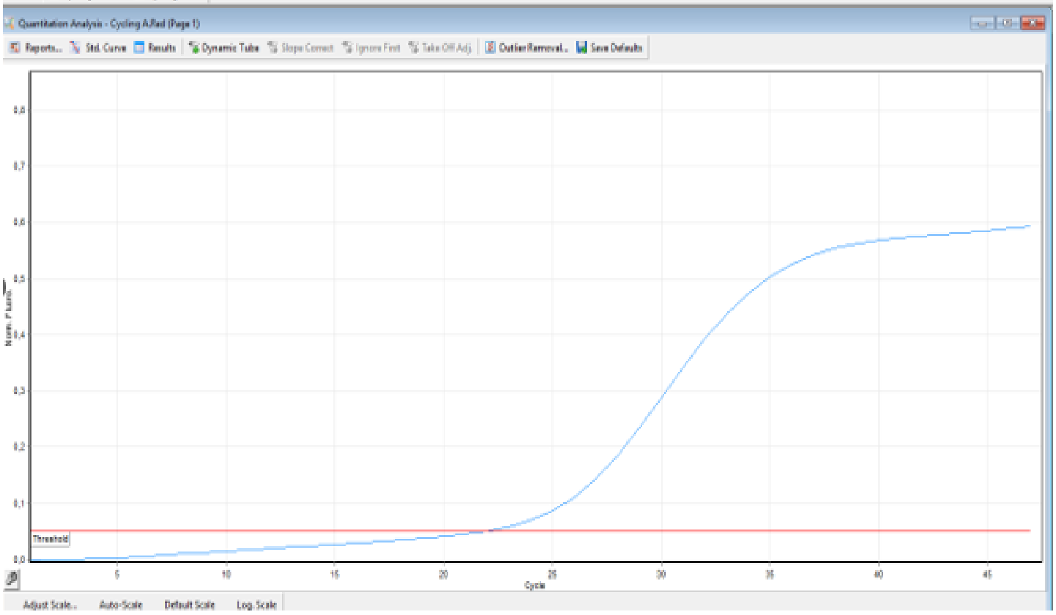
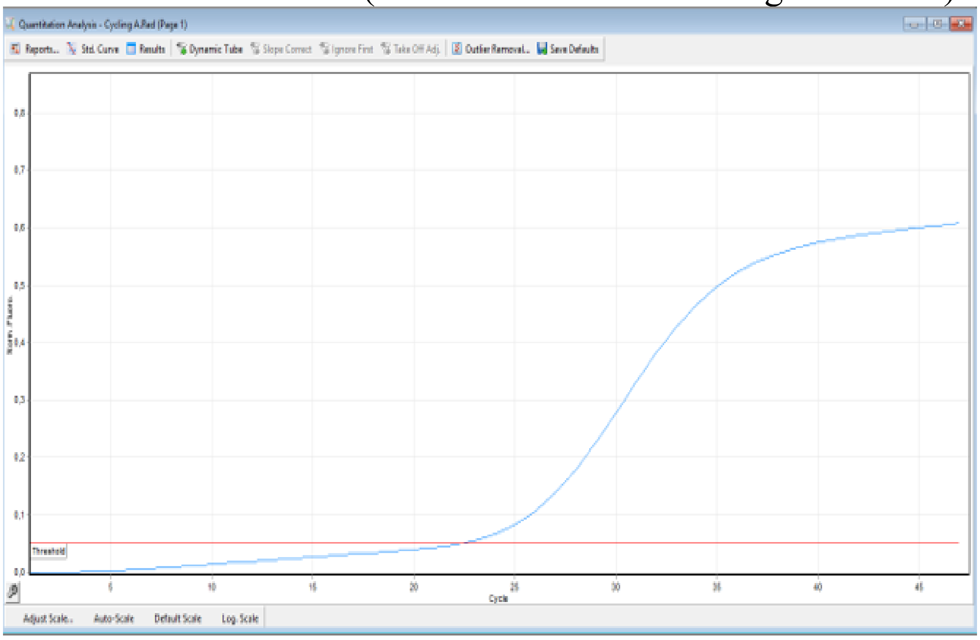


Рисунок 2. Результат проведения ПЦР в режиме реального времени (выявление гена-нормализатора GUSB).

Figure 2. Real-time PCR results (detection of the reference gene GUSB).



ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

Рисунок 3. Больные ВИЧ по стадиям заболевания и возрастным группам.
Figure 3. HIV patients by disease stages and age groups.

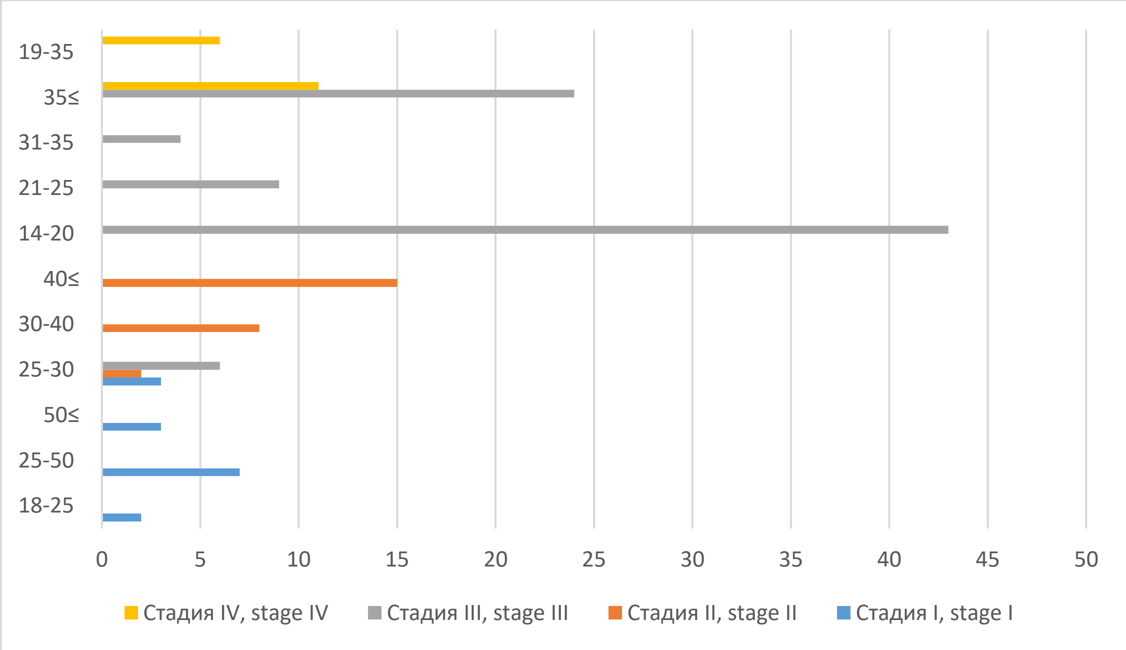
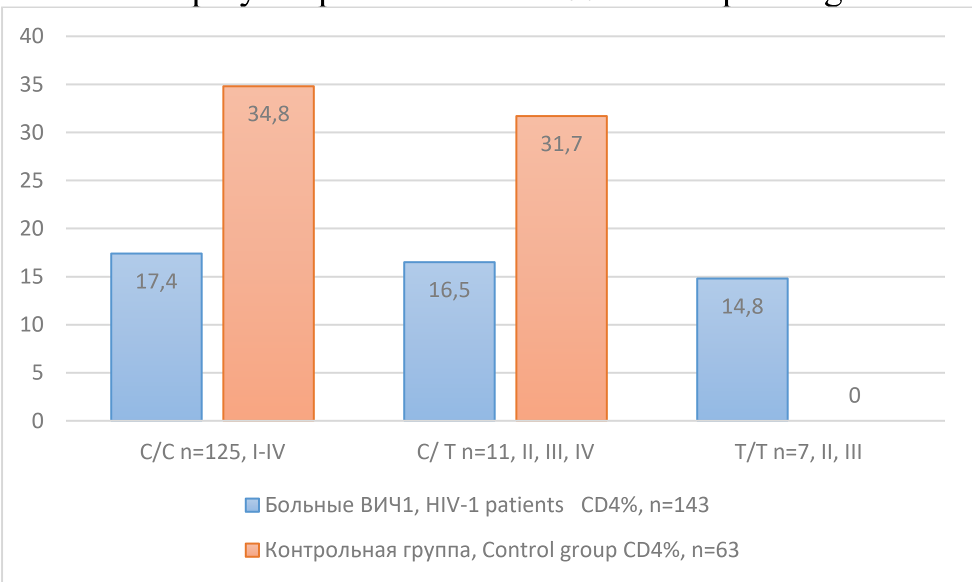


Рисунок 4. Полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.
Figure 4. HLA-DRA polymorphism with CD4% level depending on HIV stage.

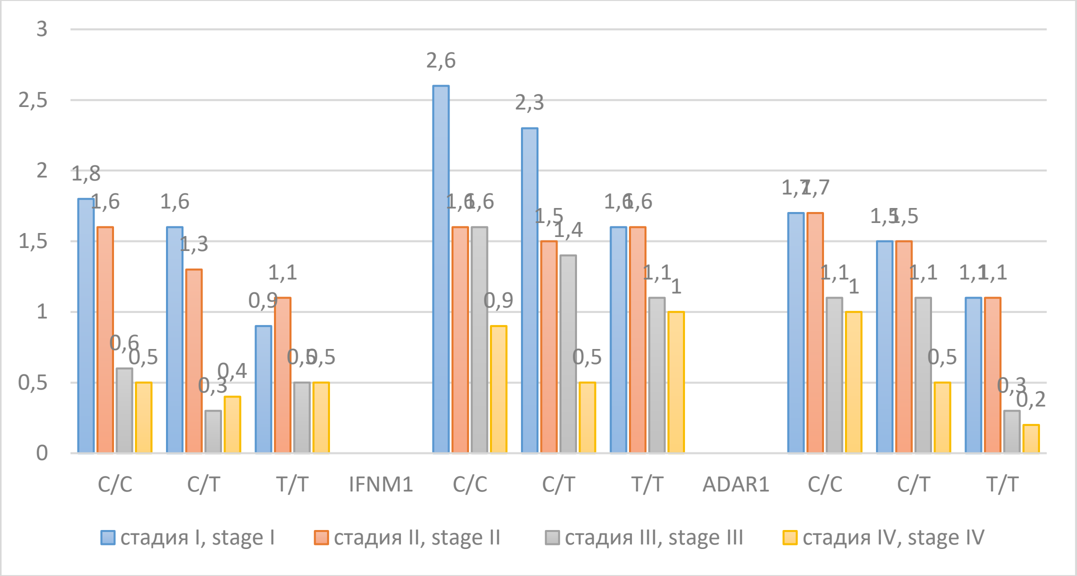


ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Рисунок 5. Уровень экспрессии MX1, IFNM1, ADAR1 в зависимости от полиморфизма rs8084 HLA-DRA.

Figure 5. MX1, IFNM1, ADAR1 expression levels depending on HLA-DRA rs8084 polymorphism.



 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кадиров Жонибек Файзуллаевич, PhD, доцент, заведующий курсом инфекционных болезней ФПДО Самаркандского государственного медицинского университета, Узбекистан, г. Самарканд;
телефон: +998913017244;
ORCID: 0000-0002-7190-8548;
e-mail: gulparshin_76@mail.ru
Kadirov Zhonibek Faizullaevich, PhD, Docent, Head of the Course of Infectious Diseases of the FPGE, Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand;
telephone: +998913017244;
ORCID: 0000-0002-7190-8548;
e-mail: gulparshin_76@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Жиемуратова Гулпаршын Кошкинбаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан;

Jiemuratova Gulparshin Koshkinbayevna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of the Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;
telephone: +998913017244;
ORCID: 0000-0002-7190-8548;
e-mail: gulparshin_76@mail.ru

Ризаев Жасур Алимджанович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и менежмента здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета, Узбекистан, г. Самарканд;
Rizaev Jasur Alimdjanovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Health Management of Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand;

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан'
Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan'

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан;
Kamalov Zainitdin Sayfutdinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Immunoregulation of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;

Осланов Абсамат Абдурахимович, старший преподаватель курса инфекционных болезней ФПДО Самаркандского государственного медицинского университета, Узбекистан, г. Самарканд;
Oslanov Absamat Abdurakhimovich, senior lecturer of the course of infectious diseases of FPGE, Samarkand State Medical University, Uzbekistan, Samarkand;

Файзуллаева Дилфуза Бахадировна, доктор медицинских наук, главный врач специализированной клиники центра по борьбе со СПИДом при МЗ Республики Узбекистан;
Fayzullaeva Dilfuza Bahadirovna, Doctor of Medical Sciences, chief physician of the specialized clinic of the AIDS Center under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan;

Душанова Гавхар Абдукаримовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики и биотехнологии, Самаркандского государственного медицинского университета;
Dushanova Gavhar Abdukarimovna, Ph.D, Associate Professor of the Department of Genetics and Biotechnology, Samarkand State Medical University.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17095-IHD

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS8084 ГЕНА HLA-DRA НА РАЗВИТИЕ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ И ЭКСПРЕССИЮ ИНТЕРФЕРОН-СТИМУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ MX2, IFNM1 И ADAR1

INFLUENCE HLA-DRA GENE RS8084 POLYMORPHISM AND THE DEVELOPMENT OF HIV1 INFECTION ON THE EXPRESSION OF INTERFERON-STIMULATING GENES MX2, IFNM1, ADAR1

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ВИЧ ИНФЕКЦИЯ
GENE POLYMORPHISM AND HIV INFECTION

Ключевые слова: полиморфизм rs8084, HLA-DRA, ВИЧ1, CD4, стадии ВИЧ, иммунный ответ.
Keywords: Polymorphism rs8084, HLA-DRA, HIV-1, CD4, HIV stages, immune response.

Оригинальные статьи.
Количество страниц текста – 9,
Количество таблиц – 5,
Количество рисунков – 5.
17.02.2025

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	**Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные**	**с латинской графикой**	**ФИО, название публикации и источника на английском**
1	Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging // Annu Rev Med. — 2011. — Vol. 62. — P. 141–155. DOI: 10.1146/annurev-med-042909-093756.		
2	Fukui S.M., Piggott D.A., Erlandson K.M. Inflammation strikes again: Frailty and HIV // Curr HIV/AIDS Rep. — 2018. — Feb. — Vol. 15, № 1. — P. 20–29. DOI: 10.1007/s11904-018-0372-5.		
3	Hassan A.S., Hare J., Gounder K., Nazziwa J., Karlson S., Olsson L., Streatfield C., Kamali A., Karita E., Kilembe W., Price M.A., Borrow P., Björkman P., Kaleebu		

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17095-IHD

	P., Allen S., Hunter E., Ndung'u T., Gilmour J., Rowland-Jones S., Esbjörnsson J., Sanders E.J. A stronger innate immune response during hyperacute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is associated with acute retroviral syndrome // Clin Infect Dis. — 2021. — Sep 7. — Vol. 73, № 5. — P. 832–841. DOI: 10.1093/cid/ciab139.		
4	Klotz S.A., Bradley N., Smith S., Ahmad N. HIV infection-associated frailty: The solution for now is antiretroviral drugs: A perspective // J Int Assoc Provid AIDS Care. — 2019. — Jan-Dec. — Vol. 18. — Article 2325958219831045. DOI: 10.1177/2325958219831045.		
5	Langford S.E., Ananworanich J., Cooper D.A. Predictors of disease progression in HIV infection: A review // AIDS Research and Therapy. — 2019. — [s.l.]. —		

10.46235/1028-7221-17095-IHD

	Vol. 16. — P. 1–10. DOI: 10.1186/s12981-019-0223-1.		
6	Matern B.M., Olieslagers T.I., Voorter C.E.M., Groeneweg M., Tilanus M.G.J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes // HLA. — 2020. — Feb. — Vol. 95, № 2. — P. 117–127. DOI: 10.1111/tan.13730. Epub 2019 Nov 10.		
7	Pirrone V., Libon D.J., Sell C., Lerner C.A., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Impact of age on markers of HIV-1 disease // Future Virol. — 2013. — Jan. — Vol. 8, № 1. — P. 81–101. DOI: 10.2217/fvl.12.127. Published in final edited form as: Future Virol. — 2013. — Vol. 8, № 1. — P. 81–101.		
8	Shams H., Hollenbach J.A., Matsunaga A., Mofrad M.R.K.,		

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

	Oksenberg J.R., Didonna A. A short HLA-DRA isoform binds the HLA-DR2 heterodimer on the outer domain of the peptide-binding site // Archives of Biochemistry and Biophysics. — 2022. — Vol. 719. — Article 109156. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109156.		
9	Shen Q., Wu C., Freniere C., Tripler T.N., Xiong Y. Nuclear Import of HIV-1 // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 11. – Article 2242. DOI: 10.3390/v13112242. PMID: 34835048.		
10	Utay N.S., Douek D.C. Interferons and HIV infection: the good, the bad, and the ugly // Pathog Immun. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 107–116. DOI: 10.20411/pai.v1i1.125.		