

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТА 2',5'-ОЛИГОАДЕНИЛАТСИНТЕТАЗЫ В ПРОГНОЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.13

УДК 577.1:616.98–037

Поступила 15.06.2015 г.

Л.Б. Бахтеева, врач-инфекционист¹;С.Ф. Хайбуллина, к.м.н., научный сотрудник²; ведущий научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии³;В.К. Ломбарди, PhD, Leading Researcher, Whittemore Peterson Institute²; ведущий научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии³;В.А. Анохин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций⁴;А.А. Ризванов, д.б.н., главный научный сотрудник, профессор кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии³;С.В. Бойчук, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии⁴;Ф.И. Нагимова, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части¹

¹Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Республика Татарстан, 420097, Вишневского 2а;

²The University of Nevada, 1664 North Virginia Street, Reno, Nevada 89557, USA;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Республика Татарстан, 420008, ул. Кремлевская, 18;

⁴Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан, 420012, ул. Бутлерова, 49

Цель исследования — оценить прогностическое значение полиморфизма генов, кодирующих синтез фермента 2',5'-олигоаденилатсинтазы (OAS), при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проводили секвенирование ДНК 94 ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью метода мультиплексной полимеразной цепной реакции. Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенные из соскоба эпителиальных клеток ротовой полости. Изучали гены, индуцируемые интерфероном, а именно ферментом OAS. Проведено исследование «случай–контроль». В зависимости от темпов снижения CD4-лимфоцитов больные были поделены на две группы: с типичным и медленным прогрессированием заболевания. Определяли частоты мутантных аллелей и генотипов в разных группах прогрессирования и оценивали ассоциации генотипов с разными исходами.

Результаты. Обнаружены олигонуклеотидные полиморфизмы генов разных форм фермента OAS: *OAS2* rs2072137 (chr12:113440921) и *OAS3* rs1859330 (chr12:113376388). Частота мутантного аллеля С полиморфизма *OAS2* rs2072137 оказалась значимо выше в группе с типичным прогрессированием заболевания ($p=0,03$). Частота мутантного аллеля А полиморфизма *OAS3* rs1859330 в группах значимо не различалась. В группе с мутантными генотипами ТС и СС полиморфизма *OAS2* rs2072137 частота типичного прогрессирования заболевания значительно выше, чем в группе с основным («диким») генотипом ТТ ($p=0,0125$). В результате логистической регрессии выявлено, что типичное прогрессирование ВИЧ-инфекции у людей статистически значимо ассоциировано с полиморфизмом *OAS2* rs2072137 и возрастом.

Заключение. Полиморфизм *OAS2* rs2072137 ассоциирован с типичным прогрессированием ВИЧ-инфекции и, возможно, является новым генетическим прогностическим маркером течения заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; полиморфизмы генов; 2',5'-олигоаденилатсинтаза; 2',5'-OAS; OAS.

Как цитировать: Bakhteeva L.B., Khaibullina S.F., Lombardi V.K., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Boichuk S.V., Nagimova F.I. Significance of polymorphism in 2',5'-oligoadenylate synthetase genes in hiv infection. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 99–105, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.13>.

Для контактов: Бахтеева Лилия Булатовна, e-mail: chulpan190885@mail.ru

Significance of Polymorphism in 2',5'-Oligoadenylate Synthetase Genes in HIV Infection

L.B. Bakhteeva, Infectionist¹;

S.F. Khaibullina, MD, PhD, Researcher²; Leading Researcher, Institute of Fundamental Medicine and Biology³;

V.K. Lombardi, PhD, Leading Researcher, Whittemore Peterson Institute²; Leading Researcher, Institute of Fundamental Medicine and Biology³;

V.A. Anokhin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infections⁴;

A.A. Rizvanov, DSc, Chief Researcher, Professor, Genetics Department, Institute of Fundamental Medicine and Biology³;

S.V. Boichuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathologic Physiology⁴;

F.I. Nagimova, MD, PhD, Deputy Chief Doctor for Medical Affairs¹

¹Republican Center for the Prevention and Fighting of AIDS and Infections Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 2a Vishevskogo St., Kazan, the Republic of Tatarstan, 420097, Russian Federation;

²The University of Nevada, 1664 North Virginia St., Reno, Nevada 89557, USA;

³Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlyovskaya St., Kazan, the Republic of Tatarstan, 420008, Russian Federation;

⁴Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan, the Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation

The aim of the investigation was to assess the prognostic value of polymorphism of genes encoding 2',5'-oligoadenylate synthetase (OAS) synthesis in HIV infection.

Materials and Methods. The DNA of 94 HIV infected patients have been sequenced using multiplex polymerase chain reaction. For molecular genetic testing we used DNA samples isolated from the scraping of oral epithelial cells. We studied interferon-induced genes, namely: OAS enzyme. It was a case-control study. Depending on the decrease rate of CD4-lymphocytes, the patients were divided into two groups: with typical disease progression and those with slow progression. We determined the frequencies of mutant alleles and genotypes in patients with different progression rates, and assessed genotype associations with different outcomes.

Results. There have been found oligonucleotide polymorphisms of OAS genes of different enzyme forms: *OAS2* rs2072137 (chr12:113440921) and *OAS3* rs1859330 (chr12:113376388). The frequency of mutant allele C of *OAS2* rs2072137 polymorphism appeared to be significantly higher in a group with a typical disease progression ($p=0.03$). The frequency of mutant allele A of *OAS3* rs1859330 polymorphism had no difference in the groups. In a group with mutant genotypes TC and CC of *OAS2* rs2072137 polymorphism, the frequency of typical disease progression was significantly higher than that in the group with the main ("wild") genotype TT ($p=0.0125$). Logistic regression revealed typical HIV infection progression in patients to be significantly associated with *OAS2* rs2072137 polymorphism and age.

Conclusion. *OAS2* rs2072137 polymorphism is associated with typical progressive HIV infection, and, probably, presents a new genetic prognostic marker of the disease.

Key words: HIV infection, gene polymorphism; 2',5'-oligoadenylate synthetase; 2',5'-OAS; OAS.

Интерфероны (ИФН) — важнейший компонент врожденного иммунитета. Система интерферонов играет ключевую роль в регуляции противовирусной иммунной защиты, в которую входят кроме самих интерферонов также продукты индуцируемых ими генов (протеинкиназа R, 2',5'-олигоденилатсинтетаза). Различают три типа интерферонов [1, 2].

I тип ИФН включает в себя ИФН- α (лейкоцитарный), ИФН- β (фибробластный), ИФН- τ (трофобластный), ИФН- ω , ИФН- σ , ИФН- κ и ИФН- ε . Выработка этих интерферонов индуцируется вирусной инфекцией, и большинство инфицированных клеток обладает такой способностью. ИФН- α активно синтезируется плазматоидными дендритными клетками [3].

Интерфероны II типа (иммунные) (γ) синтезируются в ответ на митогенные и антигенные раздражители только определенными клетками иммунной системы: НК-лимфоцитами, CD4⁺ и Th1-клетками, CD8⁺ цитотоксическими клетками-супрессорами [4].

Недавно были идентифицированы интерфероны III типа (ИФН- λ 1/IL-29, ИФН- λ 2/IL-28A, ИФН- λ 3/IL-28B), которые продуцируются эпителиоцитами респираторного тракта, особенно плазматоидными дендритными клетками, моноцитами и макрофагами в ответ на их возбуждение патогенассоциированными молекулярными структурами инфекционных агентов [5].

После связывания интерферонов с соответствующими рецепторами индуцируются внутриклеточная передача сигналов через YAK2 (Янус-киназу) и факторы транскрипции STAT [6]. Интерферон прекращает размножение вирусов, воздействуя на транскрипцию их геномов различными способами. Механизм, который рассматривается в настоящей статье, основан на индукции синтеза фермента 2',5'-олигоденилатсинтетазы (OAS). Фермент OAS активизируется в зараженных вирусом клетках и катализирует синтез олигоденилатов с необычной 2',5'-фосфодиэфирной связью, которые путем связывания активируют латентную эндорибонуклеазу L

(RNA L). Активированная RNA L катализирует деградацию как вирусной, так и клеточной РНК, что приводит к ингибированию элонгации и снижению скорости синтеза белков [7, 8]. С учетом размеров принято выделять три формы фермента OAS: OAS1, OAS2 и OAS3. Они ассоциированы с разными субклеточными фракциями, мембраной, цитоплазмой, ядром и различаются по концентрации двуцепочечной РНК, необходимой для их активации. Однако полное физиологическое значение их неизвестно [1].

Существует ряд исследований, цель которых — выявление клинически значимых полиморфизмов генов фермента OAS. Данных работ не так много, и они в основном касаются таких инфекций, как хронические вирусные гепатиты С и В, лихорадки Денге и Западного Нила, клещевой энцефалит [9–13]. Мы не нашли публикаций, посвященных изучению влияния вариантов генов фермента OAS на течение ВИЧ-инфекции. В ранее проведенных исследованиях было показано взаимодействие генов ВИЧ с ферментом OAS [14, 15]. Трансактивационный реагирующий элемент (TAR) ВИЧ обладает способностью активировать два интерферон-индуцируемых фермента, протеинкиназу и OAS, которые потенциально должны обеспечивать контроль репликации ВИЧ интерфероновой системой. Однако белок Tat вируса, связываясь с TAR, блокирует TAR-опосредованную активацию фермента OAS [16]. Более того, ингибитор RNA L, активируемый в инфицированных ВИЧ клетках, нарушает механизм действия системы OAS/RNA L, что приводит к увеличению размножения ВИЧ в 2 раза [17]. Экспрессия бессмысленных РНК против мРНК RNA L понижает уровень этого протеина, повышает продукцию ВИЧ и уменьшает противовирусный эффект ИФН- α [18]. Таким образом, активация фермента OAS в ВИЧ-инфицированных клетках является отражением реакции врожденной защиты, а значит, и генетические изменения в генах, кодирующих фермент OAS, могут повлиять на реагирование системы OAS/RNA L и, как следствие, на течение инфекции.

Цель исследования — оценить прогностическое значение полиморфизма генов, кодирующих синтез фермента 2',5'-олигоаденилатсинтетазы, при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Исследования выполнены на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань), на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета (Казань) и на базе Института Виттемора Петерсона (Рино, Невада, США). Проведено исследование «случай–контроль» 94 ВИЧ-инфицированных пациентов. Обследование проводилось в амбулаторных условиях во время плановой диспансеризации.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Министерства здравоохранения Республики Татарстан. От каждого пациента получено информированное согласие.

Критерии включения в исследование: инфицирование ВИЧ; информированное согласие пациента; уровень CD4-лимфоцитов в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции и начала диспансерного наблюдения выше или равный 350 кл./мкл;

отсутствие оппортунистических инфекций на момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции и начала диспансерного наблюдения;

срок наблюдения в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан — минимум пять лет.

«Точкой входа» в исследование являлась дата лабораторного подтверждения диагноза «ВИЧ-инфекция».

Диапазон нормальных значений CD4-лимфоцитов очень широк: от 500 до 1400 клеток в 1 мкл. Для «типичного» прогрессирования заболевания характерно снижение количества CD4-лимфоцитов на 50–100 клеток в год [19]. Согласно существующим протоколам, антиретровирусная терапия назначается с уровня CD4, равного 350 клеток в 1 мкл [20]. Считается, что такой уровень иммунных клеток обеспечивает защиту от оппортунистических инфекций.

Согласно указанным критериям, а также темпу ежегодного снижения клеток CD4 за первые пять лет наблюдения, пациенты были разделены на группы. На основании архивных данных (из базы AIDSNET и амбулаторных карт СПИД-центра) были сформированы две группы: с типичным и медленно прогрессирующим вариантом течения заболевания.

В группу «типичных прогрессоров» (n=54) вошли пациенты, у которых отмечено снижение CD4-лимфоцитов до уровня менее 350 клеток в 1 мкл в течение 5 лет наблюдения, при этом темп ежегодного снижения был более 50 клеток. Части этих пациентов (n=13) в ходе наблюдения по клинико-лабораторным показателям была назначена антиретровирусная терапия. Во вторую группу («медленные прогрессоры», n=40) вошли пациенты, уровень CD4-лимфоцитов у которых сохранялся выше 350 клеток в 1 мкл за весь период наблюдения и скорость потери была менее 50 клеток в год (табл. 1).

Для проведения генетического анализа секвенировали образцы ДНК методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (Ion Ampliseq Library kit; Life Technology, США). В своем исследовании мы сфокусировались на генах, кодирующих синтез разных форм фермента OAS.

Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенные сорбентным методом в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту «ДНК-сорб-В» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Россия). Биологическим материалом служил соскоб эпителиальных клеток ротовой полости. Наборы праймеров разработаны на оборудовании Ion Ampliseq Designer (Life Technologies,

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп (на момент начала диспансерного наблюдения)

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов	«Медленные прогрессоры» (n=40)	«Типичные прогрессоры» (n=54)	p
Пол, абс. число/%:			
мужчины	24/60	33/61	
женщины	16/40	22/39	
Возраст, лет, Ме [25; 75]	24,0 [21,5; 28]	26 [22; 32]	0,02
Путь инфицирования, абс. число/%:			
половой	14/35	23/43	0,4
парентеральный (инъекционный)	26/65	31/57	0,4
Стадия ВИЧ-инфекции, абс. число/%:			
III стадия	40/100	54/100	1,0
Сопутствующие заболевания, абс. число/%:			
хронические вирусные гепатиты	27/68	34/63	0,6
Количество CD4-лимфоцитов на момент начала наблюдения, кл./мкл, Ме [25; 75]	655 [511; 868]	479 [374; 658]	0,0014
Вирусная нагрузка на момент начала наблюдения, log копий/мл, Ме [25; 75]	3,89 [3,30; 4,40]	4,30 [3,80; 4,59]	0,03

США). Для работы использовали сенсорный чип Ion 318 Chip. Итоговое секвенирование проводили на секвенаторе Ion PGM Next-Generation Sequencing Platform. Нуклеотидные последовательности, полученные с помощью Амплисек-метода, сравнивали с референс-геномом человека (NCBI37/hg19), используя Bowtie2 Alignment tools [21]. Изменчивость в единичных нуклеотидах каждого ампликона была определена с помощью SAMtools и BCFtools [22]. Возможные генотипы и их вероятность выявления в каждой позиции были вычислены с помощью SAMtools mpileup. Выявленные варианты и генотипы были обозначены при помощи BCFtools. С помощью Амплисек-метода получены полные последовательности изучаемых генов, что позволило обнаружить как известные, так и еще неизвестные олигонуклеотидные полиморфизмы (ОНП).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica 10.0 и Epiinfo 6. Пациентов с гетеро- и гомозиготным генотипами по мутантному аллелю объединяли в одну группу. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. Не подчиняющиеся такому закону данные представляли в виде медианы и крайних значений вариационного ряда. При сравнении количественных признаков двух совокупностей, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении относительных частот в двух группах применяли способ проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов между сравниваемыми выборками определяли с использованием точного теста Фишера (для малых выборок) и критерия χ^2 -квадрат

соответственно. Для сравнения частот исходов высчитывали показатели «отношения шансов» (OR) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Для численной оценки факторов риска типичного прогрессирования ВИЧ-инфекции был использован метод бинарной логистической регрессии, который позволил рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Анализируемые независимые признаки и их условное обозначение представлены следующим списком (кодировка в данном исследовании): генотип («1» — «дикий»; «0» — мутантный); пол («1» — женский; «0» — мужской); возраст (лет) на момент начала диспансерного наблюдения (абсолютное значение); путь инфицирования («1» — внутривенный; «0» — половой); инфицированность вирусным гепатитом С на момент начала диспансерного наблюдения («1» — хронический вирусный гепатит С есть; «0» — хронического вирусного гепатита С нет).

Критический уровень статистической значимости p при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05. Участники распределялись по группам способом простой рандомизации.

Результаты. В ходе исследования были обнаружены ОНП генов разных форм фермента OAS: OAS2 rs2072137 (chr12:113440921) и OAS3 rs1859330 (chr12:113376388). Известно, что ОНП OAS2 rs2072137 приводит к замене Т на С [23], а ОНП OAS3 rs1859330 — к замене G на A, заключающейся в замещении аргинина на лизин [24]. Клиническая значимость данных вариантов генов не известна. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Анализ частоты мутантных аллелей в подгруппах больных с разными темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции выявил статистически значимое превышение частоты аллеля С полиморфизма OAS2 rs2072137 в группе «типичных прогрессоров» ($p=0,03$). При ана-

Таблица 2

Распределение частот и генотипов по полиморфизму гена *OAS2* rs2072137 среди «медленных» и «типичных» прогрессоров

Группа	Генотип, абс. число/%				Аллель, %	
	ТТ	ТС	СС		С	
«Медленные прогрессоры» (n=40)	31/77,5	7/17,5	2/5	p ₁ =0,019	13,75	p ₂ =0,03
«Типичные прогрессоры» (n=54)	27/50	24/44,4	3/5,6		27,7	OR — 2,4 (1,12–5,18)

Примечание. p₁ — статистическая значимость различий в частоте генотипов между группами; p₂ — значимость различий в частоте аллеля С.

Таблица 3

Распределение частот и генотипов по полиморфизму гена *OAS3* rs1859330 среди «медленных» и «типичных» прогрессоров

Группа	Генотип, абс. число/%				Аллель, %	
	GG	GA	AA		А	
«Медленные прогрессоры» (n=40)	34/85	5/12,5	1/2,5	p ₁ =0,041	10,3	p ₂ =0,63
«Типичные прогрессоры» (n=54)	47/87	1/2	6/11		12,0	OR — 1,4 (0,54–3,76)

Примечание. p₁ — статистическая значимость различий в частоте генотипов между группами; p₂ — значимость различий в частоте аллеля А.

Таблица 4

Частота «дикого» и мутантного генотипов гена *OAS2* по полиморфизму rs2072137 в группах с разными вариантами прогрессирования ВИЧ-инфекции

Генотипы	«Типичные прогрессоры»	«Медленные прогрессоры»	
ТС+СС (n=36)	27	9	p=0,0125 OR — 3,44 (1,38–8,59)
ТТ (n=58)	27	31	

лизе частот генотипов также обнаружено значимое различие (p=0,019): в группе «типичных прогрессоров» частота мутантных генотипов была выше (см. табл. 2).

При анализе частоты мутантного аллеля А полиморфизма *OAS3* rs1859330 статистически значимых различий не найдено. Выявлено значимое различие (p=0,041) по частоте генотипов (см. табл. 3).

Проведено сравнение частоты исхода в двух группах с разными генотипами. В нашем случае исход — это падение уровня CD4-лимфоцитов ниже 350 в течение 5 лет со средней скоростью более 50 клеток в год. В группе с мутантными генотипами ТС и СС по полиморфизму гена *OAS2* rs2072137 частота типичного прогрессирования заболевания значительно выше, чем в группе с «диким» генотипом ТТ (p=0,0125; OR=3,44; 95% ДИ=1,38–8,59). Это позволяет предположить, что наличие мутантного аллеля С по полиморфизму *OAS2* rs2072137 увеличивает в 3,4 раза вероятность типично прогрессирования ВИЧ-инфекции (табл. 4).

Аналогичный анализ по полиморфизму *OAS3* rs1859330 не выявил влияния мутации на темпы прогрессирования заболевания (табл. 5).

В табл. 6 представлены значения коэффициентов

Таблица 5

Частота «дикого» и мутантного генотипов гена *OAS3* по полиморфизму rs1859330 в группах с разными вариантами прогрессирования ВИЧ-инфекции

Генотипы	«Типичные прогрессоры»	«Медленные прогрессоры»	
GA+AA (n=13)	7	6	p=0,98 OR — 0,84 (0,26–2,70)
GG (n=81)	47	34	

бинарной логистической регрессии (В) и показателя отношения шансов (OR) типичного прогрессирования ВИЧ-инфекции под влиянием сочетанного действия нескольких факторов. В данную модель не включен полиморфизм *OAS3* rs1859330, так как в предыдущем анализе он не показал значимого влияния.

Полученная нами регрессионная модель статистически значима (p=0,02), но имеет, к сожалению, невысокую прогностическую ценность: $\chi^2=13,3$; df=5; ОРС (процент верных прогнозов, описываемых данной моделью) — 64,89%. Из пяти представленных в таблице признаков наибольшую роль в прогрессировании ВИЧ-инфекции играет генотип гена *OAS2* rs2072137. Согласно данной модели, с «типичным» развитием инфекции статистически значимо ассоциированы полиморфизм *OAS2* rs2072137 и возраст.

Обсуждение. Вся история изучения ВИЧ-инфекции наглядно демонстрирует основной интерес исследователей к эффективности функционирования именно адаптивного иммунитета. И это не удивительно. В то же время врожденный иммунитет стал изучаться сравнительно недавно. Одним из его компонентов является система интерферонов. Показано, что ИФН- α и ИФН- β

Таблица 6

Логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с темпом прогрессирования ВИЧ-инфекции

Включенные в модель признаки	B	p	OR	95% ДИ
OAS2 rs2072137	1,33	0,0069	3,79	1,45–9,87
Возраст	–0,0699	0,0495	0,93	0,87–0,999
Пол	0,047	0,93	1,05	0,37–2,96
Путь инфицирования	0,3	0,72	1,35	0,25–7,2
Хронический вирусный гепатит С	–0,048	0,95	0,95	0,19–4,78

напрямую тормозят ВИЧ-инфицирование *in vitro* [25, 26]. Плазматические дендритные клетки продуцируют интерферон I типа в ответ на одно- и двухцепочечную РНК и метилированные участки CpG ДНК (используя в данном случае TLR7 и TLR9) [3]. Одним из механизмов противовирусной защиты интерферонов является их способность влиять на репликацию вирусов через гены OAS. Эффективность противовирусной защиты, по-видимому, зависит от способности инфицированных клеток предотвращать ингибирование фермента OAS.

Уже в первые годы наблюдения за эпидемией ВИЧ-инфекции было замечено, что у отдельных инфицированных людей заболевание прогрессирует медленно или не прогрессирует вовсе; таким пациентам удается безо всякого лечения поддерживать «нормальный» уровень CD4⁺-лимфоцитов и, соответственно, избегать оппортунистических инфекций. В связи с потенциальными возможностями разработки методов контроля ВИЧ-инфекции данный феномен по-прежнему находится в поле пристального внимания. Проведено достаточно много исследований, направленных на поиск генетических факторов, влияющих на прогноз ВИЧ-инфекции. Наиболее известные и многочисленные исследования описывают полиморфизмы генов, кодирующих рецепторы для ВИЧ [27, 28]. Это и хорошо изученная делеция 32-й пары оснований гена, кодирующего белок CCR5 T-клеток, и полиморфизм гена CCR2b. Эти генетические факторы ассоциированы с замедленным прогрессированием СПИДа. Сообщается также о значимости HLA-фенотипа в прогнозе ВИЧ-инфекции. Так, HLA-B57 1-го класса и HLA-B27 ассоциированы с выживанием в течение достаточно длительного времени [29].

Таким образом, согласно полученным данным, полиморфизм гена OAS2 rs2072137 связан с типичным развитием ВИЧ-инфекции. Дополнительным предиктором типичного прогрессирования заболевания в нашем исследовании выступает и возраст, что не противоречит множеству ранее проведенных исследований, в которых сероконверсия в старшем возрасте ассоциирована с быстрым прогрессированием болезни [30, 31].

Заключение. Результаты проведенных исследований позволяют обозначить полиморфизм гена OAS2 rs2072137 как возможно новый генетический маркер прогрессирования инфекции. Эти данные дополняют знания по взаимодействию врожденного иммунитета с ВИЧ и перечень генетических прогностических маркеров ВИЧ-инфекции. По всей вероятности, данный вари-

ант гена приводит к качественным или количественным изменениям фермента OAS, тем самым уменьшая противовирусный эффект ИФН- α . Несомненно, данная гипотеза требует дальнейших расширенных исследований для подтверждения важности этих генов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Финансирование исследования. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. В исследовании было использовано оборудование Междисциплинарного центра коллективного пользования при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (ID RFMEFI59414X0003) и Научно-образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

- Samuel C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 778–809, <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001>.
- Honda K., Takaoka A., Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity* 2006; 25(3): 349–360, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.009>.
- Lombardi V.C., Khaiboullina S.F. Plasmacytoid dendritic cells of the gut: relevance to immunity and pathology. *Clin Immunol* 2014; 153(1): 165–177, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2014.04.007>.
- Sivro A., Su R., Plummer F., Ball T.B. Interferon responses in HIV infection: from protection to disease. *AIDS Rev* 2014; 16(1): 43–51.
- Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Henderson K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E., Kuestner R., Garrigues U., Birks C., Roraback J., Ostrander C., Dong D., Shin J., Presnell S., Fox B., Haldeman B., Cooper E., Taft D., Gilbert T., Grant F.J., Tackett M., Krivan W., McKnight G., Clegg C., Foster D., Klucher K.M. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2002; 4(1): 63–68, <http://dx.doi.org/10.1038/ni873>.
- González-Navajas J., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(2): 125–135, <http://dx.doi.org/10.1038/nri3133>.
- Bonnevie-Nielsen V., Field L.L., Lu S., Zheng D.J., Li M., Martensen P.M., Nielsen T.B., Beck-Nielsen H., Lau Y.L., Pociot F. Variation in antiviral 2',5'-oligoadenylate

- synthetase (2'5'AS) enzyme activity is controlled by a single-nucleotide polymorphism at a splice-acceptor site in the OAS1 gene. *Am J Hum Genet* 2005; 76(4): 623–633, <http://dx.doi.org/10.1086/429391>.
8. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., Hopfner K.P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(8): 521–528, <http://dx.doi.org/10.1038/nri3719>.
9. Knapp S., Yee L.J., Frodsham A.J., Hennig B.J., Hellier S., Zhang L., Wright M., Chiaramonte M., Graves M., Thomas H.C., Hill A.V., Thursz M.R. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun* 2003; 4(6): 411–419, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6363984>.
10. Imran M., Manzoor S., Khattak N.M., Tariq M., Khalid M., Javed F., Bhatti S. Correlation of OAS1 gene polymorphism at exon 7 splice acceptor site with interferon-based therapy of HCV infection in Pakistan. *Viral Immunol* 2014; 27(3): 105–111, <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2013.0107>.
11. Alagarasu K., Honap T., Damle I.M., Mulay A.P., Shah P.S., Cecilia D. Polymorphisms in the oligoadenylate synthetase gene cluster and its association with clinical outcomes of dengue virus infection. *Infect Genet Evol* 2013; 14: 390–395, <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.021>.
12. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Myasnikova N.G., Pilipenko P.I., Romaschenko A.G., Voevoda M.I., Brinton M.A. Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J Infect Dis* 2010; 202(12): 1813–1818, <http://dx.doi.org/10.1086/657418>.
13. Lim J.K., Lisco A., McDermott D.H., Huynh L., Ward J.M., Johnson B., Johnson H., Pape J., Foster G.A., Krysstof D., Follmann D., Stramer S.L., Margolis L.B., Murphy P.M. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog* 2009; 5(2): e1000321, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000321>.
14. Vendrame D., Sourisseau M., Perrin V., Schwartz O., Mammano F. Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: impact of cell-to-cell viral transfer. *J Virol* 2009; 83(20): 10527–10537, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01235-09>.
15. Rojas-Araya B., Ohlmann T., Soto-Rifo R. Translational control of the HIV unspliced genomic RNA. *Viruses* 2015; 7(8): 4326–4351, <http://dx.doi.org/10.3390/v7082822>.
16. Dimitrova D.I., Reichenbach N.L., Yang X., Pfeleiderer W., Charubala R., Gaughan J.P., Suh B., Henderson E.E., Suhadolnik R.J., Rogers T.J. Inhibition of HIV type 1 replication in CD4+ and CD14+ cells purified from HIV type 1-infected individuals by the 2-5A agonist immunomodulator, 2-5A^{N6B}. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(1): 123–134, <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2005.0091>.
17. Bisbal C., Silhol M., Laubenthal H., Kaluza T., Carnac G., Milligan L., Le Roy F., Salehzada T. The 2'-5' oligoadenylate/RNase L/RNase L inhibitor pathway regulates both MyoD mRNA stability and muscle cell differentiation. *Mol Cell Biol* 2000; 20(14): 4959–4969, <http://dx.doi.org/10.1128/mcb.20.14.4959-4969.2000>.
18. Molinaro R.J., Jha B.K., Malathi K., Varambally S., Chinnaiyan A.M., Silverman R.H. Selection and cloning of poly(rC)-binding protein 2 and Raf kinase inhibitor protein RNA activators of 2',5'-oligoadenylate synthetase from prostate cancer cells. *Nucleic Acids Research* 2006; 34(22): 6684–6695, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkl968>.
19. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М: Р. Валент; 2012; 528 с. Bartlett D., Gallant D., Fam P. *Klinicheskie aspekty VICH-infektsii* [Medical management of HIV infection]. Moscow: R. Valent; 2012; 528 p.
20. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Е., Покровская А.В., Конов Д.С., Конов В.В., Голиусова М.А., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; S6: 1–28. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Buravtsova E.V., Shakhgil'dyan V.I., Kozyrina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.E., Pokrovskaya A.V., Konov D.S., Konov V.V., Goliusova M.A., Efremova O.S. Protocols of follow up and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* 2012; S6: 1–28.
21. Langmead B., Salzberg S.L. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat Methods* 2012; 9(4): 357–359, <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.1923>.
22. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R.; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics* 2009; 25(16): 2078–2079, <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>.
23. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs2072137. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2072137.
24. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1859330. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1859330#map.
25. Mogensen T.H., Melchjorsen J., Larsen C.S., Paludan S.R. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology* 2010; 7: 54, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-7-54>.
26. Sakuma R., Mael A.A., Ikeda Y. Alpha interferon enhances TRIM5 α -mediated antiviral activities in human and rhesus monkey cells. *J Virol* 2007; 81(18): 10201–10206, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00419-07>.
27. Piacentini L., Biasin M., Fenizia C., Clerici M. Genetic correlates of protection against HIV infection: the ally within. *J Intern Med* 2009; 265(1): 110–124, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02041.x>.
28. Chatterjee K. Host genetic factors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS. *J Genet* 2010; 89(1): 109–116, <http://dx.doi.org/10.1007/s12041-010-0003-4>.
29. Migueles S.A., Sabbaghian M.S., Shupert W.L., Bettinotti M.P., Marincola F.M., Martino L., Hallahan C.W., Selig S.M., Schwartz D., Sullivan J., Connors M. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(6): 2709–2714, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.050567397>.
30. Bartlett J.G. *Factors affecting HIV progression*. 2015. URL: <http://www.uptodate.com/contents/factors-affecting-hiv-progression>.
31. Langford S., Ananworanich J., Cooper D. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* 2007; 4: 11–25, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-6405-4-11>.