

УДК 578.28HIV:578.245
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-119-130>

Алельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию

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

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены генетические факторы хозяина, влияющие на внутриклеточную часть жизненного цикла вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также регулирующие ВИЧ-специфический иммунный ответ. К ним относятся гены, которые кодируют белки, обеспечивающие репликацию вируса и формирование новых вирионов; гены, кодирующие противовирусные защитные белки; гены HLA и ряд других. Варианты этих генов и их сочетания вносят вклад в устойчивость или чувствительность индивидуума к ВИЧ-инфекции, влияют на патогенез заболевания, а также связаны с эффективностью антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: гены, ВИЧ-инфекция, иммунный ответ, антиретровирусная терапия.

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

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

Для цитирования: Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А. Аллельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 119–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-119-130>.

УДК 578.28HIV:578.245
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-119-130>

Allelic variants of human genes affecting HIV intracellular life cycle and regulating immune response to HIV infection

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

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

ABSTRACT

Host genetic factors influencing the intracellular part of HIV live cycle and regulating of HIV-specific immune response are reviewed. Its include genes coding proteins which support viral replication and assembly of new virions, genes coding antiviral defense proteins, HLA genes and some others. Variants of

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

these genes and its compositions affect individual susceptibility/resistance to HIV infection, influence the pathogenesis of the disease and also associate with efficacy of antiretroviral therapy.

Key words: genes, HIV, immune response, antiretroviral therapy.

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

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

For citation: Khaitov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Allelic variants of human genes affecting HIV intracellular life cycle and regulating immune response to HIV infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 119–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-119-130>.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ-1

Внутри клетки-мишени вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 взаимодействует с многочисленными белками человека. Большинство из них необходимы для поддержания репликации вируса, некоторые выступают в роли антивирусных факторов. Среди генов человека, продукты которых могут выступать в качестве кофакторов для ВИЧ-1, выявлены варианты, ассоциированные с патогенезом ВИЧ-инфекции [1–4].

Ген опухолевой чувствительности

Ген опухолевой чувствительности (tumor susceptibility gene 101, *TSG101*) кодирует одноименный белок, который собирается в высокомолекулярный комплекс ESCRT-1. Он содержит домен связывания со статином и принимает участие в формировании митотического веретена деления, стабилизации генома, трансактивации транскрипции, регулировании уровня MDM2 и p53, формировании эндосом. Взаимодействие N-концевого участка белка TSG101 с белком Gag вируса критично для формирования новых вирусных частиц. Сверхэкспрессия TSG101 заметно ингибирует формирование вирионов ВИЧ-1. В 5'-регионе гена *TSG101* расположены два сцепленных полиморфизма: -183T→C (rs2292179) и +181→C (rs1395319). Различные сочетания этих точечных замен в генотипе ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциированы как со снижением вирусной нагрузки, замедлением потери CD4⁺-Т-клеток и, соответственно, с замедлением прогрессии заболевания, так и с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции в синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) [5].

Ген пептидилпролил-изомеразы А

Ген пептидилпролил-изомеразы А (*PPIA*) расположен на хромосоме 7 (7p13). Он кодирует цитоплазматический белок циклофилин А (СурА),

который важен для пространственной укладки молекул капсидного белка вириона и модулирует процессинг продуктов гена *gag*. СурА включается в вирионы ВИЧ и способствует «раздеванию» вируса после его проникновения в клетку [6]. В регуляторных областях гена *PPIA* расположено несколько полиморфизмов, ассоциированных с истощением популяции CD4⁺-Т-клеток и, как следствие, с повышенной восприимчивостью к ВИЧ-инфекции [7]. Полиморфизм -1650A→G (rs118096718) в промоторной области гена *PPIA* ассоциирован с пониженной репликацией вируса *ex vivo* и замедлением развития ВИЧ-инфекции *in vivo* [3]. Полиморфизм rs6850G связан с усилением репликации ВИЧ-1 в результате повышения экспрессии СурА. Полиморфизмы SNP3 и SNP4 в промоторной области гена *PPIA* ассоциированы с увеличением скорости потери CD4⁺-Т-клеток и ускорением прогрессии заболевания. Полиморфизм SNP5 в районе 5'-UTR ассоциирован с усиленной репликацией вируса *ex vivo*. Он чаще обнаруживался у ВИЧ-инфицированных лиц, чем у серонегативных индивидуумов, часто контактирующих с ВИЧ (High Exposed Permanently Seronegative, HEPS) [8]. Таким образом, полиморфизмы гена *PPIA* связаны с генетически обусловленной чувствительностью к ВИЧ-инфекции и играют важную роль в патогенезе заболевания.

Ген *CUL5*

Ген *CUL5* расположен на хромосоме 11 (11q22.3) и кодирует белок куллин-5 (cullin-5, *CUL5*). *CUL5* входит в состав E3-убиквитинлигазного комплекса SOCS/BC-box/eloBC/*CUL5*/RING, который осуществляет убиквитинирование белков и способствует их разрушению в протеасомах [9]. *CUL5* совместно с клеточным белком core binding factor β (CBFβ) является кофактором белка Vif ВИЧ-1, который связывает противовирусный белок APOBEC3 клетки-хозяина и стимулирует его разрушение по убиквитин-зависимому

пути, что приводит к блокированию клеточной защиты от вируса [10]. Ряд полиморфизмов гена *CUL-5* связан со скоростью развития ВИЧ-инфекции. Полиморфизмы rs7117111 и rs11212495 влияют на связывание транскрипционных факторов и ассоциированы с ускорением развития СПИДа у афроамериканцев. Полиморфизм rs7103534 ассоциирован с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции в популяции американцев европейского происхождения [11].

Кроме белков, которые необходимы для эффективной репликации ВИЧ-1, геном человека кодирует молекулы, обладающие антиретровирусной активностью. Мощными ингибиторами репликации ретровирусов являются белки TRIM5α и APOBEC3.

Ген *TRIM5*

Ген *TRIM5* кодирует белки семейства TRIM, включающего несколько десятков белков. Белок tripartite motive 5α (TRIM5α) является компонентом врожденной защиты против ретровирусов [12]. Он ограничивает вход ВИЧ в клетку-мишень, взаимодействуя с ретровирусным капсидом и способствуя его преждевременной разборке [13]. Полиморфизмы H43Y и R136Q гена *TRIM5* человека ассоциированы с различной антиретровирусной активностью белка TRIM5α [14]. Вариант TRIM5α 43Y ассоциирован со снижением антивирусной активности *in vitro*, а у ВИЧ-инфицированных индивидуумов, имеющих гомозиготный генотип 43Y/43Y, наблюдалось ускорение прогрессии заболевания по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа 43Y/43H или гомозиготного генотипа 43H/43H. Протективный эффект генотипа 136Q обнаруживался после появления Х4-вариантов вируса у ВИЧ-инфицированных индивидуумов. В наивных CD4⁺-Т-клетках, которые являются мишенями Х4-штаммов ВИЧ-1, обнаруживалась значительно более высокая экспрессия TRIM5α, чем в CD4⁺-Т-клетках памяти. Сочетание аллеля 136Q с аллелем -2GG в 5'-UTR ассоциировано с ускоренной прогрессией заболевания [14]. Таким образом, полиморфизмы гена *TRIM5* влияют на клиническое течение заболевания [3].

Гены *APOBEC3*

Гены *APOBEC3* кодируют семейство цитоплазматических белков apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide (*APOBEC3*), участвующих в химических модификациях ДНК и РНК [15]. Ген *APOBEC3G* кодирует белок APOBEC3G, который обладает дезаминазной активностью:

удаляет аминогруппу из цитозина (С), превращая его в урацил (U). APOBEC3G проникает в новообразованные вирионы и вызывает массовую замену цитозина на урацил непосредственно после синтеза первой нити провирусной ДНК. Это приводит к возникновению гипермутаций G→A при синтезе второй цепи, что ограничивает интеграцию мутантной вирусной ДНК в хромосомную ДНК и подавляет репликацию вируса в клетке-мишени. Ряд полиморфизмов гена *APOBEC3G* ассоциирован со скоростью развития заболевания и риском ВИЧ-инфекции. Мутация H186R (rs8477832) наиболее часто наблюдается в афроамериканской популяции и ассоциирована с ускоренной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД. Полиморфизмы, расположенные в области интрона, ассоциированы с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции в СПИД (197193C /rs3736685/ и 199376C /rs2294367/) и с повышенным риском ВИЧ-инфекции (C40693E) [16]. С повышением риска ВИЧ-инфекции связана делеция гена *APOBEC3B* (мутация Δ3B/Δ3B) [17]. Полиморфизмы, ассоциированные с чувствительностью к ВИЧ-инфекции, выявлены в гене *APOBEC3H*, кодирующем одноименный белок, который, как и APOBEC3G, способен значительно ограничивать репликацию ВИЧ-1. Полиморфизмы rs139292 (N15del) и rs139297 (G105R) ассоциированы с повышенной чувствительностью к ВИЧ-инфекции. Гаплотип A3H-hapB, кодирующий более стабильную форму белка, связан с пониженным риском ВИЧ-инфекции и чаще выявляется в группе LTNP [18]. Полиморфизм rs2076101G (231V) гена *APOBEC3F* значимо коррелирует с пониженным уровнем равновесной вирусной нагрузки и замедлением развития СПИДа. Протективный эффект гаплотипа 231V особенно выражен у ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих пневмоцистной пневмонией, – развитие оппортунистической инфекции замедляется [19].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РЕГУЛЯЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ

Гены *HLA* класса I

Гены *Human leucocyte antigens (HLA)* класса I расположены на коротком плече хромосомы 6. Комплекс HLA класса I включает гены *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*, характеризуется необычным аллельным разнообразием и является наиболее полиморфным в системе HLA. Выявлены устойчивые ассоциации между отдельными аллелями (группами аллелей) HLA класса I и уровнем

индивидуального иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию.

Существует значительная вариабельность в индивидуальной чувствительности к ВИЧ-инфекции и в клинической картине заболевания. Одним из выраженных и в значительной степени необъясненных различий является уровень циркулирующего в крови вируса в асимптоматический период, предшествующий развитию СПИДа. Он обозначается как равновесная вирусная нагрузка (viral set-point) и может варьировать от 4 до 5 lg. С использованием стратегии полногеномной ассоциации сделана попытка выявить генетические особенности, которые лежат в основе этих различий. В результате анализа образцов, полученных от более 30 000 пациентов, выявлены полиморфизмы, с которыми ассоциировано около 15% вариабельности уровня равновесной вирусной нагрузки во время асимптоматического периода ВИЧ-инфекции [1, 3].

Значимые полиморфизмы, связанные с уровнем вирусной нагрузки и контролем ВИЧ-инфекции, обнаружены в комплексе HLA. Индивидуальные аллели HLA класса I, ассоциированные с замедленной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД, оказывают существенное влияние на CD8⁺-Т-клеточный иммунный ответ в период первичной инфекции, и этот эффект имеет иммунодоминантный характер [20]. Аллели HLA класса I отличаются по их вкладу в ВИЧ-специфический CD8⁺-Т-клеточный иммунный ответ из-за предпочтительного распознавания эпитопов цитотаксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) вируса. Существует иерархия иммуногенности различных белков ВИЧ-1 (Nef > Gag > Pol > Env > Vif > Rev > Vpr > Tat > Vpu) и распознавания эпитопов эффекторными CD8⁺-ЦТЛ [21]. По данным ряда исследований, «протективные» аллели HLA класса I в основном представляют ЦТЛ-эпитопы капсидного белка Gag. Показано, что молекулы HLA-B играют доминантную роль в отборе анти-вирусных ЦТЛ по сравнению с другими молекулами HLA класса I [22]. Эти различия частично могли быть объяснены более высоким разнообразием аллелей HLA-B по сравнению с HLA-A и другими. HLA-B*27, HLA-B*57, HLA-B14, HLA-B44 и HLA-B51 имеют сильную ассоциацию с замедленной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД, в то время как аллели HLA-B*35, HLA-B*53, HLA-A29 и HLA-B22 ассоциированы с быстрым развитием СПИДа [23]. Рассмотрим основные варианты генов HLA класса I, ассоциированных с вирусной нагрузкой и развитием ВИЧ-инфекции (СПИДа).

*Аллельные варианты HLA-B*57*

Установлена ассоциация аллелей B*57, B*58 и B*63 с низкой вирусной нагрузкой и замедлением развития СПИДа в различных популяциях [1, 3, 24]. Аллели HLA-B*57 связывают пептиды, включающие гидрофобные аминокислотные остатки (триптофан, фенилаланин) в С-концевой части. Протективный эффект аллелей B*57 наблюдается на ранних этапах инфекции. Аллели HLA-B*57 оказывают сильное селекционное действие и способствуют быстрой мутации вируса, что может приводить к снижению его репликативного потенциала и падению вирусной нагрузки [23]. Большинство пациентов, несущих аллели HLA-B*57, имеют менее выраженные симптомы заболевания. Обнаружено, что у элитных контроллеров, несущих аллели HLA-B*57, происходит отбор редких мутантных вариантов по гену gag, которые имеют пониженную жизнеспособность, но индуцируют сильный ЦТЛ-ответ [25]. В частности, Gag-эпитоп KF11 может представляться молекулами HLA-B*5701 и B*5703, которые отличаются между собой только по двум аминокислотным остаткам в положениях 114 и 116 вблизи кармана F [26]. У ВИЧ-1 субтипа В этот эпитоп имеет ограниченное количество ес-саре-вариантов, образующихся под влиянием HLA-B*5701. У ВИЧ-1 субтипа С этот эпитоп характеризуется значительным разнообразием последовательностей в популяциях, проживающих в Африке, где аллель HLA-B*5703 является основным вариантом. Таким образом, минимальные различия последовательностей молекул HLA могут привести к образованию полностью различных наборов мутантных форм вируса.

Аллель HLA-B*5701 (rs2395029, HCP5 T>G) связан с 9,6% общей вариабельности равновесной вирусной нагрузки и имеет наиболее выраженную ассоциацию с контролем ВИЧ-инфекции. Наличие единичной копии аллеля HLA-B*5701 приводит к снижению вирусной нагрузки более чем на 1 lg, что связано с замедлением прогрессии заболевания [1, 3]. У ВИЧ-инфицированных пациентов, несущих аллель HLA-B*5701, супрессия вiremii может проявляться в виде недетектируемой вирусной нагрузки даже после того, как произойдет мутация ВИЧ-1, которая позволяет вирусу уходить от действия ЦТЛ [27]. ВИЧ-инфицированные пациенты с HLA-B*5701 имеют меньшую частоту проявления симптомов во время острой ВИЧ-1-инфекции [20], что позволяет предполагать наличие контроля ВИЧ-1 до того, как развивается максимально выраженный ЦТЛ-ответ [3]. Наиболее часто этот аллель

встречается в популяциях европеоидов и коренных жителей Африки. По результатам полногеномных исследований для аллеля HLA-B*5701 показана одна из самых сильных ассоциаций с контролем развития ВИЧ-инфекции в группе долговременных непрогрессоров (long term non-progressors, LTNP) [3, 28].

Наличие аллеля HLA-B*5701 ассоциировано с повышенной чувствительностью к абакавиру (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1). Применение этого препарата у пациентов с генетически обусловленной гиперчувствительностью может привести к летальному исходу [29]. Синдром гиперчувствительности к абакавиру (abacavir hypersensitivity syndrome, AHS) имеют 2–8% ВИЧ-инфицированных пациентов [30]. AHS развивается в течение 10–40 сут после начала антиретровирусной терапии (АРТ) с применением абакавира. Абакавир вызывает специфический HLA-B*5701-рестриктированный CD8⁺-Т-клеточный иммунный ответ, опосредованный классической презентацией антигена с участием HLA класса I [31]. У пациентов, чувствительных к абакавиру, обнаружена сильная ассоциация AHS и гаплотипа AN57.1 (MHC Ancestral Haplotype 57.1), несущего аллели HLA-B*5701-DRB1*07 [32]. Также у этих индивидуумов с высокой частотой выявляется nsSNP Hsp70-Hom (HspA1L), имеющий замену M493T в пептид-связывающей субъединице. Гиперчувствительность к абакавиру проявляется при одновременном наличии аллеля HLA-B*5701 и гаплотипа Hsp70-Hom M493T [33]. Специфичность распознавания абакавира связана с аминокислотными остатками 116 и 114 кармана F пептид-связывающей впадины молекулы HLA-B*5701 [26]. Прогностическая значимость наличия аллеля HLA-B*5701 и клиническая важность этого показателя для диагностики AHS подтверждены в нескольких когортных исследованиях [34]. На основе этих исследований в США и Западной Европе в руководства по лечению ВИЧ-инфекции было включено обязательное тестирование пациентов на наличие аллеля HLA-B*5701 до назначения терапии с использованием абакавира. В европейской популяции аллель HLA-B*5701 имеет сильную связь с минорным аллелем G, соответствующим полиморфизму rs2395029 в гене *HCP5* локуса MHC. Ряд исследователей предлагают использование генотипирование по *HCP5* в качестве альтернативного маркера AHS [30].

Обнаружены и другие генетические ассоциации с эффективностью и токсичностью антиретровирусных препаратов. К ним относятся ассоциа-

ции HLA-DRB1*0101 и Cw8 с чувствительностью к невирапину (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ННИОТ), CYP2B6*6 – с усиленным восстановлением иммунной системы в ответ на ННИОТ, а также ассоциация CYP2B6*6 с ускоренным выведением ингибиторов протеазы ВИЧ-1 (секинавира и индинавира) [35]. Доказано эффективное ограничение развития ВИЧ-инфекции аллелями HLA-B*27 и HLA-B*44 [36].

*Аллельные варианты HLA-B*27*

Аллель HLA-B*27, частота встречаемости которого составляет 4–6%, значимо ассоциирован со скоростью развития СПИДа. Субтипы HLA-B27 отличаются от наиболее распространенного «прототипа» HLA-B*2705 по одному или более аминокислотным остаткам. Наличие Glu²⁻ в положении 45 обуславливает отрицательный заряд кармана «В» молекулы HLA-B*2705, что приводит к связыванию пептидов, содержащих положительно заряженные аминокислотные остатки, например Arg²⁺ в положении P2. Эта особенность ассоциирована с замедленным развитием СПИДа. Большинство вариантов HLA-B*27 связывают пептиды, имеющие Arg в положении P2, а аллель B*2701 способен также связывать пептиды, которые в положении P2 содержат Gln²⁺. Аллели B*2705, B*2703 и B*2710 способны представлять пептиды с основными, алифатическими или ароматическими С-концевыми аминокислотными остатками, а аллели B*2701, B*2702, B*2706, B*2707 и B*2709 представляют только пептиды с С-концевыми ароматическими или алифатическими аминокислотными остатками.

Исследование кристаллической структуры молекул, кодируемых HLA-B*27, показало, что цистеин в положении 67, а также глутамин в положении 45 и треонин в положении 24 связаны со специфичностью кармана «В» сайта связывания пептидов. Предполагается, что аллотипы B*27 оказывают умеренное влияние на ЦТЛ-опосредованное давление отбора на ВИЧ-1. Это приводит к относительно медленной элиминации вируса и торможению образования escape-мутантов [3]. Таким образом, протективный эффект, опосредованный аллелями B*27, проявляется на относительно поздних этапах ВИЧ-инфекции. В процессе адаптации вируса происходит образование ЦТЛ-escape-мутантов, которые способны уходить от действия аллелей B*27. Обнаружены циркулирующие штаммы ВИЧ-1, имеющие варианты Gag-p24 KK10, R264G и дополнительную компенсаторную мутацию E260D вне этого эпитопа [37]. Таким образом,

ВИЧ-инфицированные индивидуумы, несущие аллели HLA-B*27, не защищены от развития СПИДа в будущем.

Аллельные варианты HLA-B*35

Описано более 110 молекулярных субтипов HLA-B*35, которые разделены на две основные группы в соответствии со способностью их продуктов связывать пептиды. Группа B*35 P_u состоит из аллелей, которые связывают эпитопы, содержащие пролин в положении 2 и тирозин в положении 9, что соответствует карману «F». Группа аллелей B*35 P_x связывает пептиды, содержащие пролин в положении 2 и остатки, отличные от тирозина, в положении 9. Молекулы HLA-B*35 P_x и P_u различаются в первую очередь по аминокислотным остаткам в положении 116, которые формируют основание пептид-связывающего кармана «F», определяют размер остатков С-концевого участка пептида и непосредственно взаимодействуют с остатками связываемого пептида в положении 9. Изменения в этом положении важны при определении преимущественного связывания пептидов, а также оказывают влияние на процесс их переноса в эндоплазматическом ретикулуме. Аллели HLA-B*35P_x (включая B*3502, B*3503, B*3504 и B*5301) и HLA-B*18 ассоциированы с быстрой прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД [38]. Предполагается, что эпитопы ВИЧ-1, распознаваемые аллелями B*35P_x, действуют как «иммунологические ловушки» и уже на ранних этапах инфекции обуславливают индукцию ЦТЛ, которые не способны к эффективной деструкции ВИЧ-инфицированных клеток [23]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что у ВИЧ-инфицированных носителей аллелей HLA-B*35P_u вирусная нагрузка снижается значительно эффективнее, чем у носителей аллелей HLAB*35P_x, хотя в обоих случаях имеют место сходные характеристики клеточного иммунного ответа [3]. Популяционный анализ распределения аллелей HLA-B27, B57 и B35 показал, что наибольшую ассоциацию с риском развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных индивидуумов имеют аллели HLA-B35. Риск, связанный с наличием определенных аллелей HLA, является только частью общего генетического риска. Восприимчивость к ВИЧ-инфекции (СПИДу) связана с мультигенной регуляцией, и каждый фактор хозяина вносит свой вклад в индивидуальную чувствительность к этому заболеванию.

Неклассические гены HLA

Молекулы HLA класса I, кодируемые генами *HLA-E* и *HLA-G*, являются лигандами ингибирующих рецепторов CD94/NKG2A и KIR2DL4 соот-

ветственно. Аллели HLA-E*0103 и HLA-G*0105N ассоциированы с потенциально низкой аффинностью ингибирующих рецепторов НК-клеток и пониженным риском ВИЧ-инфекции, а аллель HLA-G*010108 – с усилением восприимчивости к ВИЧ-инфекции [39]. Полиморфизмы HLA-E и HLA-G способны независимо и синергично влиять на восприимчивость к гетеросексуальной передаче ВИЧ-инфекции. Эти данные поддерживают представления о роли НК-клеток в ограничении передачи ВИЧ-инфекции и развития СПИДа и позволяют предполагать, что в этом процессе могут параллельно участвовать ингибирующие НК-рецепторы и HLA-лиганды.

Супертипы и гаплотипы HLA

Супертипы HLA представляют собой группы аллелей, связывающих перекрывающиеся пептиды. Супертип HLA класса I HLA-A*02/*6802 ассоциирован с защитой от инфекции ВИЧ-1 субтипа С и снижением вертикальной передачи ВИЧ-1 [40]. Аллели HLA-A*0205/*6802, принадлежащие к тому же супертипу, чаще выявляются в группе HEP5 [41]. Супертип HLA-B7, включающий аллели B*0702-5, *1508, *3501-3, *5101, *5301, *5401, *5501-02, *5601, *5602, *6701 и *7801 (со специфичностью к пролину в положении 2 и остатками AILMVFWY в С-концевой части связываемого пептида) ассоциирован с высокой вирусемией, относительно слабым ЦТЛ-ответом и ускоренным развитием СПИДа у кавказоидов, инфицированных ВИЧ-1 субтипа В, но не у африканцев, инфицированных ВИЧ-1 субтипа С [42]. HLA-супертипы A3 (*0301, *1101, *3101, *3301, *6801) и B7 ассоциированы с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции и развитием СПИДа у ВИЧ-инфицированных индивидуумов в Юго-Восточной Азии [43]. В частности, аллель A*1101 рестриктирует ЦТЛ-эпитопы белка Nef в группах HEP5 [38].

Значимый полиморфизм rs9264942 располагается в 5'-районе гена *HLA-C* на 156 кб ближе к теломере по отношению к гену *HCP5*. С этим полиморфизмом связано 6,5% общей вариабельности равновесной вирусной нагрузки. Полиморфизм rs9264942 также в значительной степени ассоциирован с различиями уровня экспрессии *HLA-C* [1, 3]. Наличие протективного аллеля приводит к более низкой равновесной вирусной нагрузке и ассоциировано с повышенной экспрессией гена *HLA-C*. Эта сильная и независимая ассоциация с уровнем экспрессии *HLA-C* позволяет предполагать, что регуляция уровня экспрессии классических генов *HLA* оказывает влияние на контроль вируса.

Важные возможности для терапевтических и профилактических разработок может представлять участие HLA-C в контроле репликации ВИЧ-1. Регуляторный белок Nef ВИЧ-1 избирательно понижает экспрессию HLA-A и HLA-B, но не HLA-C на поверхности инфицированных клеток. Молекулы HLA-C способны представлять вирусные пептиды CD8⁺-ЦТЛ и, соответственно, вносят вклад в ограничение репликации ВИЧ-1 [44]. HLA-C-опосредованное ограничение репликации вируса может быть важным элементом контроля ВИЧ-инфекции при специфическом генетическом фоне, а устойчивость экспрессии HLA-C к снижению, вызываемому белком Nef, перспективна для терапевтических стратегий, направленных на активацию HLA-C-опосредованного иммунного ответа.

В контроль ВИЧ-инфекции вовлечен ряд HLA-гаплотипов [42, 45]. В частности, гаплотипы АН44.1 (A2-B*44.02-DR4), АН35.2 (A11-B35-DR1), АН7.1 (A1-B*5701-DR7) ассоциированы с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, гаплотипы АН8.1 (A1-B8-DR3), АН44.2 (A29-B44-DR7), АН35.1 (Aх-B35-DR11) – с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции.

Молекулы, кодируемые генами *HLA* класса I, представляют широкий спектр эпитопов ВИЧ-1. Количество идентифицированных ЦТЛ-эпитопов ВИЧ-1 превысило 1 600 [46]. Гомозиготность по *HLA-A*, *HLA-B* и (или) *HLA-C* ограничивает репертуар представляемых антигенов и ассоциирована с ускорением прогрессии заболевания [1, 3, 28].

Гены *HLA* класса II

Генам *HLA* класса II принадлежит важнейшая роль в регуляции иммунного ответа. Центральную роль в развитии иммунного ответа против ВИЧ-1 играют CD4⁺-Т-клетки. Молекулы, кодируемые генами *HLA* класса II, обеспечивают представление антигенных пептидов CD4⁺-Т-лимфоцитам-хелперам, которые способствуют образованию антиген-специфических антителопродуцирующих В-клеток и CD8⁺-ЦТЛ. Регулируемый генами *HLA* класса II ВИЧ-специфический CD4⁺-Т-клеточный иммунный ответ является важным фактором контроля репликации вируса [3, 47, 48]. Идентифицировано более 460 эпитопов ВИЧ-1, представляемых молекулами *HLA* класса II. По сравнению с CD8⁺-Т-клетками и соответствующими ассоциациями генов *HLA* класса I, относительно мало известно о генах *HLA* класса II, которые способны индуцировать протективный CD4⁺-Т-клеточный ответ и ограничивать вирус-

ную инфекцию. Установлен ряд аллелей генов *HLA* класса II, которые связаны с устойчивостью или чувствительностью к ВИЧ-инфекции, а также оказывают существенное влияние на развитие заболевания.

Аллели *HLA-DRB1*01* ассоциированы с устойчивостью к ВИЧ-инфекции [40]. Эта ассоциация была независима от аллелей *HLA-A2/6802*, ассоциированных со сниженным риском ВИЧ-инфекции. Исследование, проведенное в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ на ранних этапах инфекции, выявило значимую ассоциацию *HLA-DRB1*13* с подавлением вiremии после АРТ [49]. Исследование перинатальной трансмиссии ВИЧ-1 показало высокую частоту встречаемости *DRB1*03* среди инфицированных и *DRB1*15* среди неинфицированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [48].

У ВИЧ-инфицированных пациентов аллели *HLA-DRB1*0902*, *DRB1*13*, *DQB1*030103*, *DQB1*050201* и *DQB1*0602* выявлялись значительно чаще, а аллели *HLA-DRB1*01*, *DQB1*0203*, *DQB1*030101*, *DQB1*050301* и *DQB1*060101* обнаруживались существенно реже по сравнению с неинфицированными донорами. Гаплотипы *DRB1*150101-DQB1*060101*, *DRB1*030101-DQB1*020101* и *DRB1*070101-DQB1*0202* у ВИЧ-инфицированных индивидуумов выявлялись редко, а гаплотипы *DRB1*0902-DQB1*030103* и *DQA1*010201-DQB1*0602*, напротив, встречались чаще. Гаплотипы *DQA1*0504-DQB1*0201*, *DQA1*010201-DQB1*0201*, *DQA1*0402-DQB1*0402* и *DQA1*0402-DQB1*030101* были обнаружены только у ВИЧ-инфицированных индивидуумов. У носителей этих гаплотипов наблюдалась быстрая сероконверсия [50].

В когортных исследованиях обнаружено, что аллели *HLA-DRB1*010101*, *DRB1*010201*, *DRB1*1102*, *DQB1*050301*, *DQB1*0603*, *DQB1*0609* и гаплотипы *DQA1*010201-DQB1*0603* и *DRB1*1102-DRB3*020201* ассоциированы с устойчивостью, а аллели *DRB1*030201*, *DRB1*070101*, *DRB1*13*, *DRB1*1503*, *DRB5*010101* и гаплотипы *DRB1*070101-DRB4*01010101* и *DRB1*1503-DRB5*01010101* – с чувствительностью к ВИЧ-инфекции. Эти ассоциации независимы от *HLA-DRB1*01*, *HLA-A2/6802* и *HLA-A*2301*. У кавказоидов аллели *DQB1*0602* и *DQB1*0603* ассоциированы с чувствительностью к ВИЧ-инфекции, а аллель *DQB1*03032* – со сниженным риском ВИЧ-инфекции. У афроамериканцев аналогичные ассоциации не обнаружены. Аллели *DQB1*0201* и *DQB1*0605* с более высокой частотой обнаруживались у ВИЧ-инфицированных афроамериканцев,

аллель HLA-DRB1*04 чаще выявлялся у ВИЧ-инфицированных кавказоидов [40, 47, 50]. Таким образом, ассоциация аллелей *HLA* класса II с устойчивостью и чувствительностью к ВИЧ-инфекции отличается в различных этнических группах и популяциях.

Гены *KIR*

Кластер генов *KIR* локализован на хромосоме 19 (19q13.4) и включает в себя 12 генов. Эти гены кодируют иммуноглобулин-подобные рецепторы киллерных клеток (killer cell immunoglobulin-like receptors, *KIR*) (CD128). *KIR* экспрессированы на поверхности НК-клеток, которые являются центральным компонентом системы врожденного иммунитета и играют важную роль в противовирусной и противоопухолевой защите. *KIR* представляют собой набор полиморфных вариантов основного локуса и контролируют активацию или ингибирование активности НК-клеток за счет распознавания специфических лигандов *HLA* класса I. ВИЧ-1 вызывает снижение экспрессии *HLA-A* и *HLA-B*, что приводит к нарушению НК-клеточного иммунного ответа. Рецепторы *KIR* взаимодействуют с молекулами *HLA* и детектируют изменения их количества, в том числе при опухолевой трансформации или вирусной инфекции. Клетки, на которых снижена экспрессия молекул *HLA* класса I, разрушаются НК-клетками. Определенные сочетания *HLA-KIR* способны оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции [51].

Опосредованный НК-клетками цитолиз происходит только тогда, когда активационные сигналы преобладают над ингибиторными. Ингибирующие и активирующие *KIR* содержат два или три внешних Ig-подобных домена (2D и 3D) и удлиненные (2DL и 3DL) или укороченные (2DS и 3DS) цитоплазматические участки соответственно. Ингибирующие *KIR* – *KIR2DL2* и *KIR2DL3* – связываются с *HLA-Cw* группы 1 (*HLA-C1*), которые имеют остаток аспарагина в положении 80, а *KIR2DL1* связывается с *HLA-Cw* группы 2 (*HLA-C2*), имеющими в этом положении лизин. Группа *HLA-C1* включает лиганды *HLA-C*01*, *C*03*, *C*07* и *C*08*, которые соединяются с рецепторами *KIR2DL2*, *2DL3* и *2DS2*. Группа *HLA-C2* включает лиганды *HLA-C*02*, *C*04*, *C*05* и *C*06*, связывающиеся с рецепторами *KIR2DL1* и *2DS1* [52]. *KIR3DL1* связывают молекулы *HLA-B* с эпитопом *Bw4*, специфичным к пяти различным аминокислотам в положениях 77–83. Соединения альтернативного эпитопа *Bw6* с молекулами *KIR* не обнаружено.

В когорте HEPS с высокой частотой выявлялись ингибиторные рецепторы *KIR2DL2/KIR2DL3* в гетерозиготном состоянии и *KIR3DL1* в гомозиготном состоянии при отсутствии их лигандов *HLA-C1* и *HLA-Bw4* соответственно [53]. Напротив, у ВИЧ-инфицированных индивидуумов *KIR* и их лиганды выявлялись вместе, например *KIR2DL3* (в гомозиготном состоянии) и *HLA-C1*, или *KIR3DL1* и аллели *HLA-Bw4*. Для HEPS характерно преимущественное наличие гаплотипов *AB*, включающих большее количество активирующих *KIR*, а для ВИЧ-инфицированных индивидуумов – более частое присутствие гаплотипов *AA*, включающих меньшее количество активирующих *KIR*. Отсутствие *HLA*-лигандов, ингибирующих *KIR*, может снижать порог активации НК-клеток, что приводит к усилению цитотоксического действия НК-клеток и раннего лизиса ВИЧ-инфицированных клеток [26].

KIR3DL1 и *KIR3DS1* являются аллельными вариантами одного гена. Экспрессия активирующего рецептора *KIR3DS1* ассоциирована с быстрой прогрессией в СПИД, но только при отсутствии аллелей *HLA*, кодирующих *Ile* в положении 80 (*HLA-B80Ile*). Напротив, в случае совместной экспрессии *KIR3DS1* и *Bw80Ile* наблюдался синергичный протективный эффект [54]. Коэкспрессия активирующего аллеля *KIR3DS1* и аллеля *HLA-B*, кодирующего молекулу *HLA-Bw4-80Ile*, ассоциирована с низким уровнем вирусной нагрузки и замедленной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД. Коэкспрессия *KIR3DS1* и *HLA-Bw4-80Ile* сопровождалась усилением эффекторной функции НК-клеток в начале ВИЧ-инфекции [55]. При отсутствии *KIR3DS1* не наблюдалось какого-либо влияния аллеля *HLA-Bw4-80Ile* на развитие СПИДа. Напротив, при отсутствии *HLA-Bw4-80Ile* аллель *KIR3DS1* ассоциирован с ускоренным развитием СПИДа [54, 56]. Коэкспрессия *KIR3DL1* и *HLA-B*57* ассоциирована с замедленной прогрессией ВИЧ-инфекции в СПИД [36].

KIR3DL1 и *KIR3DS1* могут играть определенную роль в восприимчивости к ВИЧ-инфекции [57]. Сочетание *KIR3DS1(3DS1/3DL1)-HLA-Bw4* значительно чаще обнаруживалось в группе HEPS, чем у их дискордантных партнеров и ВИЧ-инфицированных пациентов, т. е. было ассоциировано со сниженным риском ВИЧ-инфекции. Напротив, гомозиготность *KIR3DL1/KIR3DL1* выявлялась значимо реже у HEPS, чем у их дискордантных партнеров и ВИЧ-инфицированных пациентов. Частота встречаемости *HLA-A*32* и *HLA-B*44* (оба – аллели *Bw4*) также была выше у HEPS, чем у их дискордантных

партнеров и ВИЧ-инфицированных пациентов [58]. Коэкспрессия KIR3DL1 и HLA-B*57 ассоциирована со сниженным риском ВИЧ-инфекции в группе HEP5 [57].

Другие гены

Группа полиморфизмов, расположенных в районе гена *zinc ribbon domain-containing 1 (ZNRD1)* (rs1048412, rs16896970, rs9261174, rs3869068, rs2074480, rs7758512, rs9261129, rs2301753 и rs2074479) и внутри гена *ring finger protein 39 (RNF39)* связана с 5,8% вариабельности равновесной вирусной нагрузки и скорости прогрессии ВИЧ-инфекции в СПИД. Эффект этих полиморфизмов на прогрессию заболевания и равновесную вирусную нагрузку проявляется независимо от полиморфизмов генов *HCP5* и *HLA-C*, а также от отдельных аллелей или групп аллелей *HLA*, связанных с контролем репликации ВИЧ-1.

Эффективность транскрипции провируса значительно варьирует у различных индивидуумов и определяет 64–83% от общей вариабельности вирусной нагрузки [59]. Ген *ZNRD1* кодирует субъединицу РНК-полимеразы I. Механизм опосредуемого им ограничения ВИЧ-инфекции может быть связан с влиянием на процессинг транскриптов ВИЧ-1 с участием регуляторного белка Rev. Блокирование РНК-полимеразы I оказывает влияние на перенос Rev из ядрышка в цитоплазму. Экспрессия гена *ZNRD1* ассоциирована с полиморфизмами rs3869068 и rs9261174, которые расположены в регуляторном 5'-регионе. Полиморфизмы rs1048412, rs16896970, rs9261174 гена *ZNRD1* ассоциированы с замедлением развития СПИДа [48, 59], причем полиморфизм rs1048412 имеет достоверную ассоциацию с LT-NP-фенотипом [60].

Ассоциации полиморфизмов гена *RNF39* с устойчивостью или восприимчивостью к ВИЧ-инфекции недостаточно изучены, хотя выявлено большое их количество. Два полиморфизма rs2301753 и rs2074479 локализованы в кодирующем районе и приводят к заменам аминокислот [59].

Для рассмотренных аллелей характерен кумулятивный эффект, проявляющийся в повышенной устойчивости и (или) замедленном течении заболевания. Использование генетических данных позволит улучшить индивидуальное прогнозирование развития ВИЧ-инфекции и повысить эффективность терапии. Данные о распространенности выявленных полиморфизмов в той или иной расовой или популяционной группе могут быть применены

при разработке биомедицинских стратегий борьбы с ВИЧ-инфекцией (СПИДом) на национальном и международном уровнях [3, 28, 48].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fellay J., Ge D., Shianna K., Colombo S., Ledergerber B., Cirulli E., Urban T., Zhang K., Gumbs C., Smith J., Castagna A., Cozzi-Lepri A., De Luca A., Easterbrook P., Günthard H., Mallal S., Mussini C., Dalmau J., Martinez-Picado J., Miro J., Obel N., Wolinsky S., Martinson J., Detels R., Margolick J., Jacobson L., Descombes P., Antonarakis S., Beckmann J., O'Brien S., Letvin N., McMichael A., Haynes B., Carrington M., Feng S., Telenti A., Goldstein D. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000791. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000791.
2. König R., Zhou Y., Elleder D., Diamond T., Bonamy G., Irelan J., Chiang C., Tu B., De Jesus P., Lilley C., Seidel S., Opaluch A., Caldwell J., Weitzman M., Kuhen K., Bandyopadhyay S., Ideker T., Orth A., Miraglia L., Bushman F., Young J., Chanda S. Global analysis of hostpathogen interactions that regulate early-stage HIV-1 replication. *Cell.* 2008; 135 (1): 49–60. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.032.
3. McLaren P., Carrington M. The impact of host genetic variation on infection with HIV-1. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (6): 577–583. DOI: 10.1038/ni.3147.
4. Хайтов Р.М. СПИД. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 496. [Khaitov R.M. AIDS. 2nd edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2018: 496 (in Russ.).]
5. Bashirova A., Bleiber G., Qi Y., Hutcheson H., Yamashita T., Johnson R., Cheng J., Alter G., Goedert J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., May M., Maldarelli F., Jacobson L., O'Brien S., Telenti A., Carrington M. Consistent effects of TSG101 genetic variability on multiple outcomes of exposure to human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 2006; 80 (14): 6757–6763. DOI: 10.1128/JVI.00094-06.
6. Liu C., Perilla J., Ning J., Lu M., Hou G., Ramalho R., Himes B., Zhao G., Bedwell G., Byeon I., Ahn J., Gronenborn A., Prevelige P., Rouso I., Aiken C., Polenova T., Schulten K., Zhang P. Cyclophilin A stabilizes the HIV-1 capsid through a novel non-canonical binding site. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10714. DOI: 10.1038/ncomms10714.
7. Rits M., van Dort K., Kootstra N. Polymorphisms in the regulatory region of the Cyclophilin A gene influence the susceptibility for HIV-1 infection. *PLoS One.* 2008; 3 (12): e3975. DOI: 10.1371/journal.pone.0003975.
8. Madlala P., Singh R., An P., Werner L., Mlisana K., Abdool Karim S., Winkler C., Ndung'u T. Association of polymorphisms in the regulatory region of the cyclophilin A gene (PPIA) with gene expression and HIV/AIDS disease progression. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 72 (5): 465–473. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001028.
9. Fribourgh J., Nguyen H., Wolfe L., Dewitt D., Zhang W., Yu X., Rhoades E., Xiong Y. Core binding factor beta plays a critical role by facilitating the assembly of the

- Vif-cullin 5 E3 ubiquitin ligase. *J. Virol.* 2014; 88 (6): 3309–3319. DOI: 10.1128/JVI.03824-13.
10. Evans S., Schön A., Gao Q., Han X., Zhou X., Freire E., Yu X. HIV-1 Vif N-terminal motif is required for recruitment of Cul5 to suppress APOBEC3. *Retrovirology.* 2014; 11: 4–14. DOI: 10.1186/1742-4690-11-4.
 11. An P., Duggal P., Wang L., O'Brien S., Donfield S., Goedert J., Phair J., Buchbinder S., Kirk G., Winkler C. Polymorphisms of CUL5 are associated with CD4+ T cell loss in HIV-1 infected individuals. *PLoS Genet.* 2007; 3 (1): e19. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030019.
 12. Towers G. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology.* 2007; 4: 40. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40.
 13. Yamashita M., Emerman M. Cellular restriction targeting viral capsids perturbs human immunodeficiency virus type 1 infection of nondividing cells. *J. Virol.* 2009; 83 (19): 9835–9843. DOI: 10.1128/JVI.01084-09.
 14. van Manen D., Rits M., Beugeling C., van Dort K., Schuitemaker H., Kootstra N. The effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection. *PLoS Pathog.* 2008; 4 (2): e18. DOI: 10.1371/journal.ppat.0040018.
 15. Jaguva Vasudevan A., Smits S., Höppner A., Häussinger D., Koenig B., Münk C. Structural features of antiviral DNA cytidine deaminases. *Biol Chem.* 2013; 394 (11): 1357–1370. DOI: 10.1515/hsz-2013-0165.
 16. Valcke H., Bernard N., Bruneau J., Alary M., Tsoukas C., Roger M. APOBEC3G genetic variants and their association with risk of HIV infection in highly exposed Caucasians. *AIDS.* 2006; 20 (15): 1984–1986. DOI: 10.1097/01.aids.0000247124.35129.e1.
 17. An P., Johnson R., Phair J., Kirk G., Yu X., Donfield S., Buchbinder S., Goedert J., Winkler C. APOBEC3B Deletion and Risk of HIV-1 Acquisition. *J. Infect. Dis.* 2009; 200 (7): 1054–1058. DOI: 10.1086/605644.
 18. Naruse T., Sakurai D., Ohtani H., Sharma G., Sharma S., Vajpayee M., Mehra N., Kaur G., Kimura A. APOBEC3H polymorphisms and susceptibility to HIV-1 infection in an Indian population. *J. Hum. Genet.* 2016; 61 (3): 263–265. DOI: 10.1038/jhg.2015.136.
 19. An P., Penugonda S., Thorball C., Bartha I., Goedert J., Donfield S., Buchbinder S., Binns-Roemer E., Kirk G., Zhang W., Fellay J., Yu X., Winkler C. Role of APOBEC3F gene variation in HIV-1 disease Progression and *Pneumocystis pneumonia*. *PLoS Genet.* 2016; 12 (3): e1005921. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005921.
 20. Altfeld M., Kalife E.T., Qi Y., Streeck H., Lichterfeld M., Johnston M., Burgett N., Swartz M., Yang A., Alter G., Yu X., Meier A., Rockstroh J., Allen T., Jessen H., Rosenberg E., Carrington M., Walker B. HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1. *PLoS Med.* 2006; 3 (10): e403. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030403.
 21. Masemola A., Mashishi T., Khoury G., Mohube P., Mokothe P., Vardas E., Colvin M., Zijenah L., Katzenstein D., Musonda R., Allen S., Kumwenda N., Taha T., Gray G., McIntyre J., Karim S.A., Sheppard H.W., Gray C.M. HIVNET 028 Study Team. Hierarchical targeting of subtype C human immunodeficiency virus type 1 proteins by CD8+ T cells: correlation with viral load. *J. Virol.* 2004; 78 (7): 3233–3243. DOI: 10.1128/JVI.78.7.3233-3243.2004.
 22. Kiepiela P., Leslie A.J., Honeyborne I., Ramduth D., Thobakgale C., Chetty S., Rathnavalu P., Moore C., Pfaffert K.J., Hilton L., Zimbwa P., Moore S., Allen T., Brander C., Addo M., Altfeld M., James I., Mallal S., Bunce M., Barber L.D., Szinger J., Day C., Klennerman P., Mullins J., Korber B., Coovadia H.M., Walker B.D., Goulder P.J. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature.* 2004; 432 (7018): 769–775. DOI: 10.1038/nature03113.
 23. Gao X., Bashirova A., Iversen A., Phair J., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., Altfeld M., O'Brien S., Carrington M. AIDS restriction HLA allotypes target distinct intervals of HIV-1 pathogenesis. *Nat. Med.* 2005; 11 (12): 1290–1292. DOI: 10.1038/nm1333.
 24. Gillespie G., Kaul R., Dong T., Yang H., Rostron T., Bwayo J., Kiama P., Peto T., Plummer F., McMichael A., Rowland-Jones S. Cross-reactive cytotoxic T lymphocytes against a HIV-1 p24 epitope in slow progressors with B*57. *AIDS.* 2002; 16 (7): 961–972. DOI: 10.1097/00002030-200205030-00002.
 25. Miura T., Brockman M.A., Schneidewind A., Lobritz M., Pereyra F., Rathod A., Block B.L., Brumme Z.L., Brumme C.J., Baker B., Rothchild A.C., Li B., Trocha A., Cutrell E., Frahm N., Brander C., Toth I., Arts E.J., Allen T.M., Walker B.D. HLA-B57/B*5801 human immunodeficiency virus type 1 elite controllers select for rare gag variants associated with reduced viral replication capacity and strong cytotoxic T-lymphocyte recognition. *J. Virol.* 2009; 83 (6): 2743–2755. DOI: 10.1128/JVI.02265-08.
 26. Kaur G., Mehra N. Genetic determinants of HIV-1 infection and progression to AIDS: immune response genes. *Tissue Antigens.* 2009; 74 (5): 373–385. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2009.01337.x.
 27. Bailey J., Williams T., Siliciano R., Blankson J. Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B*57+ elite suppressors despite CTL escape mutations. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (5): 1357–1369. DOI: 10.1084/jem.20052319.
 28. Van Manen D., van Wout A., Schuitemaker H. Genome-wide association studies on HIV susceptibility, pathogenesis and pharmacogenomics. *Retrovirology.* 2012; 9: 70. DOI: 10.1186/1742-4690-9-70.
 29. Hewitt R. Abacavir Hypersensitivity Reaction. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1137–1142. DOI: 10.1086/339751.
 30. Colombo S., Rauch A., Rotger M., Fellay J., Martinez R., Fux C., Thurnheer C., Günthard H.F., Goldstein D.B., Furrer H., Telenti A. Swiss HIV Cohort Study. The HCP5 single-nucleotide polymorphism: a simple screening tool for prediction of hypersensitivity reaction to abacavir. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (6): 864–867. DOI: 10.1086/591184.

31. Chessman D., Kostenko L., Lethborg T., Purcell A.W., Williamson N., Chen Z., Kjer-Nielsen L., Mifsud N., Tait B., Holdsworth R., Almeida C., Nolan D., Macdonald W., Archbold J., Kellerher A., Marriott D., Mallal S., Bhadraraj M., Rossjohn J., McCluskey J. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity*. 2008; 28 (6): 822–832. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.04.020.
32. Mallal S., Nolan D., Witt C., Masel G., Martin A., Moore C., Sayer D., Castley A., Mamotte C., Maxwell D., James I., Christiansen F. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002; 359 (9308): 727–732. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07873-X.
33. Martin A., Nolan D., Gaudieri S., Almeida C.A., Nolan R., James I., Carvalho F., Phillips E., Christiansen F., Purcell A., McCluskey J., Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (12): 4180–4185. DOI: 10.1073/pnas.0307067101.
34. Rauch A., Nolan D., Thurnheer C., Fux C., Cavassini M., Chave J., Opravil M., Phillips E., Mallal S., Furrer H.; Swiss HIV Cohort Study. Refining abacavir hypersensitivity diagnoses using a structured clinical assessment and genetic testing in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir. Ther.* 2008; 13 (8): 1019–1028. DOI: 10.1086/504874.
35. Mahungu T., Johnson M., Owen A., Back D. The impact of pharmacogenetics on HIV therapy. *Int. J. STD AIDS*. 2009; 20 (3): 145–151. DOI: 10.1258/ijsa.2008.008369.
36. Schneidewind A., Brockman M., Yang R., Adam R., Li B., Le Gall S., Rinaldo C., Craggs S., Allgaier R., Power K., Kuntzen T., Tung C., LaBute M., Mueller S., Harrer T., McMichael A., Goulder P., Aiken C., Brander C., Kellerher A., Allen T. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in human immunodeficiency virus type 1 replication. *J. Virol.* 2007; 81 (22): 12382–12393. DOI: 10.1128/JVI.01543-07.
37. Cornelissen M., Hoogland F., Back N., Jurriaans S., Zorgdrager F., Bakker M., Brinkman K., Prins M., van der Kuyl A. Multiple transmissions of a stable human leukocyte antigen-B27 cytotoxic T-cell-escape strain of HIV-1 in The Netherlands. *AIDS*. 2009; 23 (12): 1495–1500. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832d9267.
38. Stephens H. HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. *Trends Immunol.* 2005; 26 (1): 41–47. DOI: 10.1016/j.it.2004.11.001.
39. Lajoie J., Hargrove J., Zijenah L., Humphrey J., Ward B., Roger M. Genetic variants in nonclassical major histocompatibility complex class I human leukocyte antigen (HLA)-E and HLA-G molecules are associated with susceptibility to heterosexual acquisition of HIV-1. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (2): 298–301. DOI: 10.1086/498877.
40. McDonald K., Fowke K., Kimani J., Dunand V., Nagelkerke N., Ball T., Oyugi J., Njagi E., Gaur L., Brunham R., Wade J., Luscher M., Krausa P., Rowland-Jones S., Ngugi E., Bwayo J., Plummer F. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (5): 1581–1589. DOI: 10.1086/315472.
41. Liu C., Carrington M., Kaslow R., Gao X., Rinaldo C., Jacobson L., Margolick J., Phair J., O'Brien S., Detels R. Association of polymorphisms in human leukocyte antigen class I and transporter associated with antigen processing genes with resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 187 (9): 1404–1410. DOI: 10.1086/374394.
42. Flores-Villanueva P., Hendel H., Caillat-Zucman S., Rappaport J., Burgos-Tiburcio A., Bertin-Maghit S., Ruiz-Morales J., Teran M., Rodriguez-Tafur J., Zagury J. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J. Immunol.* 2003; 170 (4): 1925–1929. DOI: 10.4049/jimmunol.170.4.1925.
43. Singh P., Kaur G., Sharma G., Mehra N. Immunogenetic basis of HIV-1 infection, transmission and disease progression. *Vaccine*. 2008; 26 (24): 2966–2980. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.01.012.
44. Adnan S., Balamurugan A., Trocha A., Bennett M., Ng H., Ali A., Brander C., Yang O. Nef interference with HIV-1-specific CTL antiviral activity is epitope specific. *Blood*. 2006; 108 (10): 3414–3419. DOI: 10.1182/blood-2006-06-030668.
45. Trachtenberg E., Korber B., Sollars C., Kepler T., Hraber P., Hayes E., Funkhouser R., Fugate M., Theiler J., Hsu Y., Kunstman K., Wu S., Phair J., Erlich H., Wolinsky S. Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression. *Nat. Med.* 2003; 9 (7): 928–935. DOI: 10.1038/nm893.
46. HIV molecular immunology database. 2016. <http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/>.
47. Lacap P., Huntington J., Luo M., Nagelkerke N., Bielawny T., Kimani J., Wachihhi C., Ngugi E., Plummer F. Associations of human leukocyte antigen DRB with resistance or susceptibility to HIV-1 infection in the Pumwani Sex Worker Cohort. *AIDS*. 2008; 22 (9): 1029–1038. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32822ffb3db.
48. An P., Winkler C. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. *Trends Genet.* 2010; 26 (3): 119–131. DOI: 10.1016/j.tig.2010.01.002.
49. Malhotra U., Holte S., Dutta S., Berrey M., Delpit E., Koelle D., Sette A., Corey L., McElrath M. Role for HLA class II molecules in HIV-1 suppression and cellular immunity following antiretroviral treatment. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (4): 505–517. DOI: 10.1172/JCI11275.
50. Hardie R., Luo M., Bruneau B., Knight E., Nagelkerke N., Kimani J., Wachihhi C., Ngugi E., Plummer F. Human leukocyte antigen-DQ alleles and haplotypes and their associations with resistance and susceptibility to HIV-1

- infection. *AIDS*. 2008; 22 (7): 807–816. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f51b71.
51. Carrington M., Martin M., van Bergen J. KIR-HLA inter-course in HIV disease. *Trends Microbiol.* 2008; 16 (12): 620–627. DOI: 10.1016/j.tim.2008.09.002
52. Boyton R., Altmann D. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149 (1): 1–8. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03424.x.
53. Jennes W., Verheyden S., Demanet C., Adjé-Touré C., Vuylsteke B., Nkengasong J., Kestens L. Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 6588–6592. DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.6588.
54. Qi Y., Martin M., Gao X., Jacobson L., Goedert J., Buchbinder S., Kirk G., O'Brien S., Trowsdale J., Carrington M. KIR/HLA pleiotropism: protection against both HIV and opportunistic infections. *PLoS Pathog.* 2006; 2 (8): e79. DOI: 10.1371/journal.ppat.0020079.
55. Long B., Ndhlovu L., Oksenberg J., Lanier L., Hecht F., Nixon D., Barbour J. Conferral of enhanced natural killer cell function by KIR3DS1 in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 2008; 82 (10): 4785–4792. DOI: 10.1128/JVI.02449-07.
56. Alter G., Martin M., Teigen N., Carr W., Suscovich T., Schneidewind A., Streeck H., Waring M., Meier A., Brander C., Lifson J., Allen T., Carrington M., Altfeld M. Differential natural killer cell mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (12): 3027–3036. DOI: 10.1084/jem.20070695.
57. Boulet S., Kleyman M., Kim J., Kanya P., Sharafi S., Simic N., Bruneau J., Routy J., Tsoukas C., Bernard N. A combined genotype of KIR3DL1 high expressing alleles and HLA-B*57 is associated with a reduced risk of HIV infection. *AIDS*. 2008; 22 (12): 1487–1491. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282ffde7e.
58. Habegger de Sorrentino A., Sinchi J.L., Marinic K., Lypez R., Illioovich E. Kir-HLA-A and B alleles of the Bw4 epitope against HIV infection in discordant heterosexual couples in Chaco Argentina. *Immunology.* 2013; 140 (2): 273–279. DOI: 10.1111/imm.12137.
59. Lin Y., Lan Y., Hung C., Lin T., Huang S., Liao C., Lin C., Lai C., Tien N., Liu X., Ho M., Chien W., Chen J., Wang J., Tsai F. Variants in ZNRD1 gene predict HIV-1/AIDS disease progression in a Han Chinese population in Taiwan. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e67572. DOI: 10.1371/journal.pone.0067572.
60. Ballana E., Senserrich J., Pauls E., Faner R., Mercader J. ZNRD1 (zinc ribbon domain-containing 1) is a host cellular factor that influences HIV-1 replication and disease progression. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (7): 1022–1032. DOI: 10.1086/651114.

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

Поступила в редакцию 21.09.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Author information

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

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

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

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

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

Received 21.09.2018
Accepted 17.12.2018