

# ТРОПИЗМ ВИЧ СУБТИПА А НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Матиевская Н.В.<sup>1</sup>, Киреев Д.Е.<sup>2</sup>, Дмитриюкова М.Ю.<sup>2</sup>, Токунова И.О.<sup>1</sup>

*1-УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
Гродно, Беларусь*

*2-ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия*

**Резюме:** У 57 пациентов Гродненской области, инфицированных в 98,2% случаев субтипом А ВИЧ, переключение тропизма доминирующей популяции вируса с R5 на не R5 (R5/X4 и X4) тропные изоляты на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (до развития СПИД) имело место у 31,6% пациентов, на стадии СПИД – у 47,4%.

**Ключевые слова:** ВИЧ-1, тропизм, корецептор, CCR5, CXCR4.

**Summary:** In 57 patients from the Grodno region, infected in 98.2% of cases by HIV of subtype A tropism switching of dominant virus population from R5 to not R5 (R5 / X4 and X4) tropic isolates occurred in 31, 6% of patients on the early stages of HIV infection until AIDS development and in 47,4% patients with AIDS.

**Key words:** HIV-1, tropism, coreceptor, CCR5, CXCR4.

**Введение.** Тропизм ВИЧ определяется типом используемых вирусом ко-рецепторов CCR5 и CXCR4 для входа в клетки человека. На ранних стадиях заболевания доминирующей популяцией вируса являются R5 тропные изоляты, использующие корецептор CCR5. В динамике развития ВИЧ-инфекции у части пациентов происходит переключение тропизма ВИЧ. В связи с чем, появляются пациенты, инфицированные вирусом с двойным тропизмом (R5/X4 тропные), которые могут использовать оба корецептора, а также X4 тропными вирусами, использующими лишь CXCR4 [1]. Причины и механизмы переключения тропизма ВИЧ до конца не раскрыты. Общеизвестным является мнение, что переключение тропизма отражает неблагоприятные тенденции в течении ВИЧ-инфекции, кроме того, такие пациенты плохо отвечают либо не отвечают вовсе на антиретровирусные препараты из группы антагонистов CCR5 [2, 3]. Установлено, что частота переключения тропизма вируса в динамике развития заболевания зависит от субтипа ВИЧ. Так, наиболее высокая частота отмечена при субтипе D, достигающая 70%, в то время как при субтипе С отмечена наиболее низкая частота, составляющая 0-30% [3]. Известно, что на территории Республики

Беларусь и странах СНГ длительное время циркулирует субтип А, который выделяется более, чем у 90% пациентов [4].

**Цель исследования:** установить частоту переключения тропизма вируса на разных стадиях ВИЧ-инфекции у пациентов, проживающих в Гродненской области Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** Тропизм ВИЧ-1 к корецепторам CCR5 и CXCR4 был определен у 57 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненской области Республики Беларусь. Среди них было 34 женщины, 23 мужчины, средний возраст пациентов составил 35,4±7,4 лет. Стадия СПИД (n=19) диагностировалась при наличии у пациента 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции и/или уровня CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа 38 пациентов без СПИД, 2-я группа – 19 пациентов на стадии СПИД. Определение тропизма ВИЧ проводилось с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии (Россия) согласно инструкции производителя.

В ходе исследования определяли нуклеотидную последовательность петли V3 гена белка оболочки (gp120) ВИЧ. Распределение образцов по тропности осуществлялось на основании показателя FPR (false positive rate) равного 20%. При величине FPR менее 20% образцы считались не CCR5-тропными (R5/X4 либо R4-тропными).

Филогенетический анализ последовательностей петли V3 гена белка оболочки (gp120) ВИЧ проводился при помощи ПО MEGA ver.6.06.

Субтипирование образцов, включенных в исследование, проводилось с на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента гена белка оболочки использованием REGA HIV-1 Subtyping Tool – Ver, 3.0.

Статанализ проводили с помощью пакета «Statistica», версия 10.

**Результаты и обсуждение.** На основании величины показателя FPR в 21 (36,8%) исследованных образцах ВИЧ был определен как не R5-тропный вариант, включающий популяцию R5/X4 или X4-тропных вирусов, в 36 (63,2%) — как R5-тропный. Таким образом, инфицирование R5-тропными вариантами отмечено в 1,7 раза чаще.

Субтип А ВИЧ-1 был установлен у 56 (98,2%) пациентов. Среди них было 35 пациентов, инфицированных R5-тропным вариантом ВИЧ, 21 – не R5-тропным вариантом. Последовательность 403 была отнесена к субтипу В, R5-тропному варианту (рисунок 1).

Распределение образцов в группах пациентов в зависимости от тропизма вируса представлено в таблице 1.

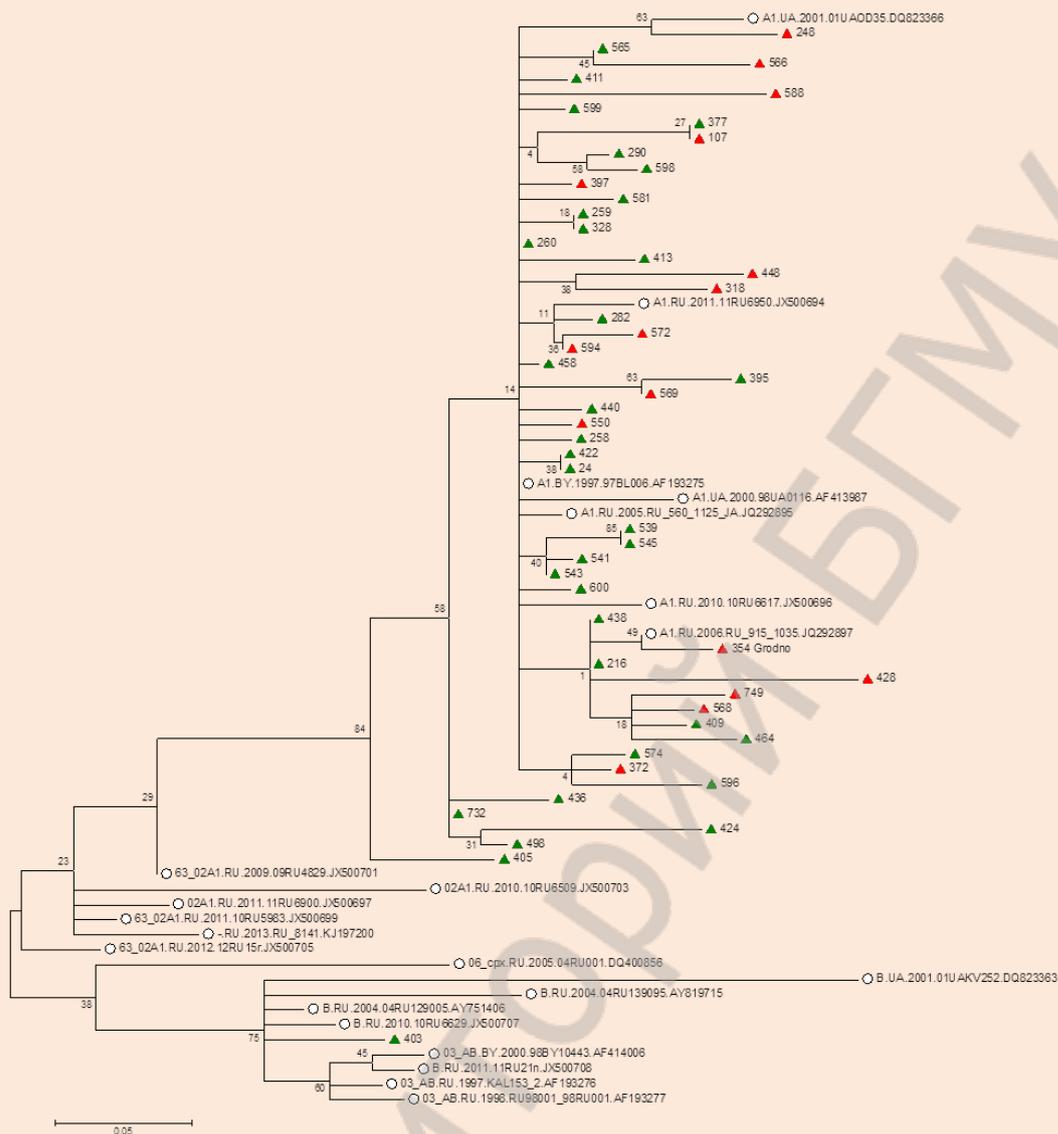
Таблица 1 - Тропизм вируса на разных стадиях ВИЧ-инфекции

Тропизм ВИЧ	1-я группа,	2-я группа,
-------------	-------------	-------------

	без СПИД, n=38	СПИД, n=19
R5 тропные ВИЧ	26 (68,4%)	10 (52,6%)
Не R5 тропные ВИЧ	12 (31,6%)	9 (47,4%)

Как видно из представленной таблицы, у трети пациентов до развития выраженной иммуносупрессии (СПИД) имело место переключение тропизма вируса. На стадии СПИД количество пациентов с переключением тропизма вируса увеличилось приблизительно до 50%, однако различие в частоте были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Результаты филогенетического анализа последовательности региона V3 генома ВИЧ-1 в зависимости от тропизма 51 пациента представлены на рисунке 1. Установлено высокое генетическое сходство последовательностей региона V3 гена оболочки ВИЧ, циркулирующих в Западной Беларуси (Гродненская область) и на территории России и Украины, что позволяет считать полученные в исследовании результаты, применимыми к российским и украинским пациентам, которые инфицированы ВИЧ-1 субтипа А. Зависимость между характером кластеризации исследуемых образцов и их тропизмом не была обнаружена.



**Рисунок 1 – Филогенетический анализ последовательности региона V3 gp120 ВИЧ-1 в зависимости от тропизма вируса**

Примечание:  $\Delta$  - образцы, полученные от пациентов Гродненской области Республики Беларусь.

**Выводы.** У пациентов Гродненской области, инфицированных субтипом А ВИЧ по региону фрагмента гена белка оболочки, переключение тропизма доминирующей популяции вируса с R5 на не R5 (R5/X4 и X4) тропные изоляты на ранних стадиях ВИЧ-инфекции до развития СПИД имело место у 31,6% пациентов, на стадии СПИД – у 47,4%. Установлено высокое генетическое сходство последовательностей региона V3 гена оболочки ВИЧ, выделенных от пациентов, проживающих в Гродненской области и на территории России и Украины.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. V3 Loop Sequence Space Analysis Suggests Different Evolutionary Patterns of CCR5- and CXCR4-Tropic HIV [Electronic resource] / K Bozek [et al] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4(10). // e7387. doi:10.1371/journal.pone.0007387 – Date of access: 01.09.2014.
2. Deep Sequencing to Infer HIV-1 Co-Receptor Usage: Application to Three Clinical Trials of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients / L. C. Swenson [et al] // JID. – 2011. – Vol. 203. – P. 237-245.
3. Human immunodeficiency virus type 1 biological variation and coreceptor use: from concept to clinical significance /E. M. Fenyo [et al] // JInternMed. – 2011. - Vol.270. - P.520–531.
4. Генотипы ВГС и субтипы ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС в Гродненском регионе Республики Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // Медицинская панорама. – 2013. – № 1. – С. 9-15.