

## Abstract

*Piddubna A. I. \*, Chemych M. D.,  
Sumy State University,  
2 Rymського-Korsakova St., Sumy,  
40007, Ukraine*

### CYTOKINES GENES POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Our aim was to study distribution character of the allelic variants of cytokines genes in HIV-infected Ukrainians.

Data for the study were DNA samples, received from 200 inhabitants of Ukraine: 78 HIV-infected, 22 HIV-negative individuals from the group of high risk of contamination, 100 healthy blood donors. IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A) and TNF- $\alpha$  (-308G/A) genes polymorphisms detection was made with the PCR-RLFP method.

By analysis of frequency of IL-4 gene allelic variants, we discovered that homozygotes by the main allele were the dominant variant. Among people with HIV T/T minor gene carriers were 4.5 more often met in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ) that can prove the tendency to association of the mentioned genotype with infection. Distribution of allelic variants of IL-10 gene promoter region in position -592 is characterized by homozygote dominance by the main gene. Among the individuals with HIV A/A minor allele carriers were 3.4 more often than in the control group ( $p < 0.05$ ). Individuals with A/A genotype were not identified in group of high risk of virus infection. The abovementioned proves the tendency to association of minor allele carrier state with HIV infection. The occurrence of the homozygous combination of the allelic variant G/G of the promoter of TNF- $\alpha$  is proved to prevail almost twofold over the occurrence of the variant G/A among all groups. High frequency of heterozygote by the main allele was recorded among the individuals with HIV. Thus, G/A genotype frequency in group of HIV-infected people by 2 and 1.5 times exceeded the appropriate indices of group of high risk of infection and comparison group correspondingly ( $p < 0.05$ ) that points on the tendency to association of the mentioned variant with infection. We concluded that cytokines genes variations may contribute to the acquisition of HIV infection in the Ukrainians and encourages carrying out further populations studies in this sphere of HIV-infection immunogenetics.

**Key words:** HIV infection, cytokines, allelic polymorphism.

**Corresponding author:** \*tranki1@mail.ru

## Резюме

*Піддубна А. І. \*, Чемич М. Д.,  
Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна*

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Наведені результати розподілу генотипів поліморфних локусів генів IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) серед українців, що живуть із ВІЛ. Встановлено, що як серед хворих, так і серед практично здорових осіб частота алейних варіантів генів цитокінів характеризується домінуванням гомозигот за основним

алелем. Проте серед осіб із ВІЛ спостерігається достовірна різниця у характері носійства генних альтернант, пов'язана зі статтю. Визначено, що несприятливими щодо інфікування вірусом є мінорні генотипи генів IL-4, IL-10 і гетерозиготний варіант TNF- $\alpha$ . Уведення у дослідження осіб із групи високого ризику зараження надало змогу підтвердити протекторну асоціацію носійства генотипу С/С гена IL-10 серед чоловіків.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, цитокіни, алельний поліморфізм.

## Резюме

Поддубная А. И. \*, Чемич Н. Д.,  
Сумский государственный  
университет,  
ул. Римского-Корсакова, 2,  
Сумы, 40007, Украина

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Представлены результаты распределения генотипов полиморфных локусов генов IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) среди украинцев, которые живут с ВИЧ. Установлено, что как среди пациентов, так и среди практически здоровых лиц частота аллельных вариантов генов цитокинов характеризуется доминированием гомозигот по основному аллелю. Однако среди лиц с ВИЧ наблюдается достоверная разница в характере носительства генных альтернант, связанная с полом. Определено, что неблагоприятными для инфицирования вирусом являются минорные генотипы генов IL-4, IL-10 и гетерозиготный вариант TNF- $\alpha$ . Введение в исследование лиц из группы высокого риска заражения дало возможность подтвердить протекторную ассоциацию носительства генотипа С/С гена IL-10 среди мужчин.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, цитокины, аллельный полиморфизм.

**Автор, відповідальний за листування:** \*trankil@mail.ru

## Вступ

Вірус імунодефіциту людини обумовлює пандемію, унаслідок чого зростання захворюваності на цю недугу має важливе медико-соціальне значення у країнах усього світу та в Україні зокрема [1]. Глобальне поширення СНІДу є однією з найбільших загроз, що постає перед сучасним поколінням. В історії людства це унікальне явище через швидкість поширення, масштаби та глибину наслідків, що створює загрозу особистій, громадській та державній безпеці [2].

Генетичні кофактори відіграють важливу роль у патогенезі ВІЛ-інфекції [3, 4], а функціонування цитокінового ланцюга при захворюванні залежить від багатьох чинників, серед них індивідуальні відмінності у продукції цитокінів, обумовлені генетичними особливостями. Саме тому в сучасних умовах розвитку імуногенетики ВІЛ-інфекції важливе місце належить дослідженню поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів цитокінів [5, 6].

IL-4 – плейотропний цитокін, що продукується Т-хелперами 2-го типу і є фактором диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Індукує продукцію окремих ізотипів імуноглобулінів, зокрема IgE та IgG. Численні дослідження також свідчать про залучення генетичних варіантів IL-10 у патогенез ВІЛ-інфекції. IL-10 – протизапальний цитокін, продукується в першу чергу моноцитами та лімфоцитами [7]. Має плейотропний ефект в імунорегуляції та запаленні, пригнічує секрецію IL-1 $\beta$ , TNF і IL-6, підвищує проліферацію В-клітин та продукцію ними антитіл [8]. Ефект IL-10 при ВІЛ-інфекції полягає у гальмуванні реплікації вірусу у макрофагах, який стає більш вираженим на пізніх стадіях захворювання, коли резерв Т-хелперів виснажується і реплікація ВІЛ у макрофагах та моноцитах стає домінуючою [9]. TNF- $\alpha$  – багатофункціональний прозапальний цитокін, що належить до надродини фактора некрозу пухлини. Основними продуцентами цього цитокіну є макрофаги і лімфоцити. Бере

участь у регуляції широкого спектра біологічних процесів, у тому числі в клітинній проліферації, диференціюванні, апоптозі, ліпідному обміні і коагуляції [10].

Підвищення зацікавленості світової наукової спільноти до вивчення поліморфізму генів цитокінів свідчать про актуальність досліджень на популяції ВІЛ-інфікованих українців, а наявні генетичні відмінності у людей, що живуть з ВІЛ, та серонегативних осіб із груп високого ризику зараження можуть бути використані для розроблення прогностичних критеріїв схильності до інфікування.

**Мета** дослідження – встановити частоту алейних варіантів генів цитокінів IL-4 (-590C/T), IL-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) у хворих на ВІЛ-інфекцію.

#### Матеріали і методи

Зразки ДНК отримали з лейкоцитів периферичної крові 200 мешканців Північно-Східного регіону України. До групи осіб з ВІЛ увійшли 53 чоловіків (67,95 %) та 25 жінок (32,05 %), середній вік яких становив  $(33,35 \pm 0,76)$  року. 49 осіб (62,82 %) були інфіковані вірусом при споживанні наркотичних речовин, 29 (37,18 %) – статевим шляхом. Серед обстежених – 5 (6,41 %) хворих у I клінічній стадії, 3 (3,85 %) – у II, 31 (39,74 %) – у III, 39 (50,0 %) – у IV). Клінічний діагноз ВІЛ-інфекції встановлювався згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 120 від 25. 05. 2000 р. на підставі виявлення антитіл до ВІЛ при лабораторному обстеженні (ІФА, імунний блот та ін.) або виявлення антигенів ВІЛ, або позитивних результатів вірусологічного дослідження з урахуванням відповідних епідеміологічних та клінічних даних із застосуванням кодів захворювання.

Для оцінки можливості використання розподілу алейних варіантів генів цитокінів як прогностичних маркерів трансмісії збудника у дослідження було залучено 22 ВІЛ-негативні особи з групи високого ризику зараження (ГВРЗ), серед яких було 16 чоловіків (72,73 %) і 6 жінок (27,27 %) віком  $(32,42 \pm 1,03)$  року. Групу порівняння склали 100 здорових донорів крові, які за статтю та віком були зіставні з дослідними групами.

Склад обстежених представлений європеоїдним населенням Північно-Східного регіону України (у трьох поколіннях), підібраних з урахуванням відповідності за статтю, віком та етнічним походженням. Усі

діагностичні процедури здійснювалися тільки після отримання пацієнтами повного пояснення про мету дослідження і підписання письмової інформованої згоди.

Аналіз поліморфізму генів цитокінів проводився на базі лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету шляхом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Геномну ДНК вилучали із цільної венозної крові із використанням комерційного набору реагентів "Diatom™ Prep 200" ("Isogene", РФ). Досліджувалися поліморфні варіанти трьох цитокінів: -590C/T IL-4 (rs 2243250), -592C/A IL-10 (rs 1800872), -308G/A TNF- $\alpha$  (rs 1800629). Генотипування алейних варіантів проводили методом рестриктивного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок геному. Ампліфікацію здійснювали у пробірках типу "Епандорф" на термоциклері "GeneAmp PCR System 2700" ("Applied Biosystems", США).

Продукти рестрикції розділяли за допомогою горизонтального електрофорезу (0,13A; 200V) упродовж 20 хв. і проводили візуалізацію у УФ-світлі із використанням транслюмінатора ("Биоком", РФ). Гомозиготним за основним алелем варіантам відповідали доріжки 1, 2, 5, 7, 9, 10 (C/C-генотип IL-4); 4, 6, 7, 8, 9 (C/C-генотип IL-10); 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (G/G-генотип TNF- $\alpha$ ); гетерозиготним варіантам – 3, 6, 8 (C/T-генотип IL-4); 1, 2, 3 (C/A-генотип IL-10); 1, 3 (G/A-генотип TNF- $\alpha$ ); гомозиготним за мінорним алелем – 4 (T/T-генотип IL-4); 5, 10 (A/A-генотип IL-10); 4 (A/A-генотип TNF- $\alpha$ ) (рис. 1).

Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот алелей між різними дослідними групами використовували критерій  $\chi^2$ . Розбіжності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Застосовували критерій відношення шансів OR із розрахунком для нього 95 % довірчого інтервалу. При OR = 1 вважали, що зв'язок між факторами, що порівнювалися, відсутній; при OR < 1 – зв'язок вважали зворотним; а при OR > 1 – прямим.

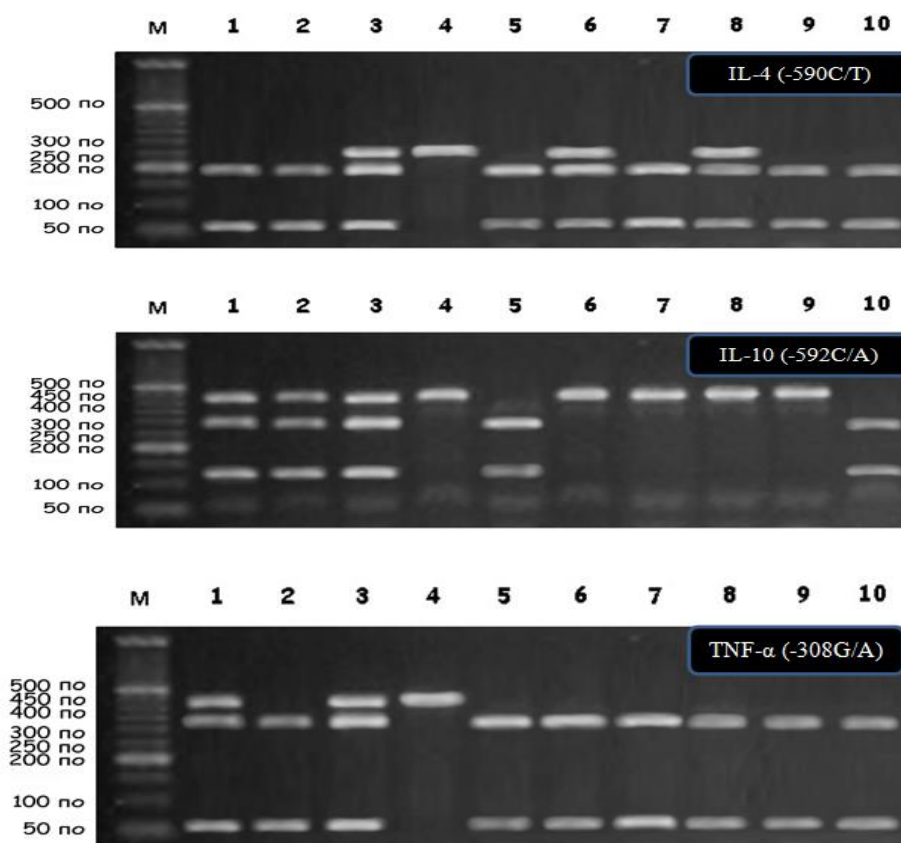


Рис. 1. Результати рестрикційного аналізу поліморфізму генів цитокінів. Примітка: М – маркер молекулярної маси; по – пари нуклеїнових основ

### Результати та їх обговорення

При аналізі поліморфізму (-590C/T) гена IL-4 визначено, що домінуючим варіантом в осіб досліджуваних груп були гомозиготи за основним алелем (генотип C/C), які виявлені у 49 ВІЛ-інфікованих, у 65 донорів крові та у 13 ВІЛ-негативних представників із ГВРЗ. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів носії мінорного T/T генотипу зустрічалися у 4,5 раза частіше порівняно з донорами крові ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Визначена величина відносного ризику була більшою за одиницю ( $OR = 4,17$ ), що свідчить про тенденцію до асоціації варіанта з інфікуванням. На користь цього припущення також свідчить факт відсутності осіб, які мають мінорний генотип серед групи високого ризику зараження вірусом.

Підвищена частота гетерозигот за основним алелем спостерігалася серед осіб із ГВРЗ. Так, показник був більшим за значення ВІЛ-інфікованих пацієнтів та практично здорового населення у 1,5 та 1,3 раза відповідно, проте він не досягнув достовірної різниці, що вимагає проведення подальших популяційних досліджень для з'ясування протекторного

впливу зазначеного генотипу при інфікуванні ВІЛ.

Як бачимо з рисунка 3, серед ВІЛ-інфікованих та ГВРЗ відсутні суттєві генетичні відмінності між представниками різної статі. Серед донорів крові виявлено певні гендерні особливості: у жінок генотип C/C траплявся у 1,4 раза частіше, а C/T – у 2,4 раза рідше, ніж у чоловіків ( $p < 0,05-0,01$ ), а рідкісний мутантний варіант T/T мали лише 2 чоловіки. При порівнянні розподілу кожного генотипу серед репрезентантів відповідної статі досліджуваних груп встановлено, що у ВІЛ-інфікованих жінки, носії основного алеля, трапляються у 1,4 раза рідше, ніж серед практично здорового населення ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити більшим вмістом гомозигот за мінорним алелем серед представниць цієї групи. Проте виявлення генотипу T/T як серед чоловіків, так і серед жінок, інфікованих ВІЛ, не досягало репрезентативних значень у відношенні до осіб відповідної статі з інших груп. Вищезазначене свідчить про те, що асоціація зазначеного генотипу з інфікуванням вірусом не залежить від статі, а співвідношення алельних варіантів

між підгрупами ВІЛ-інфікованих пацієнтів спрямоване у бік домінування алеля С подібно до донорів крові.

При вивченні поліморфізму (-592C/A) гена IL-10 встановлено, що домінуючим варіантом у популяції українців Північно-Східного регіону були гомозиготи за основним алелем (генотип C/C), які зареєстровані у 42 осіб із ВІЛ, у 64 донорів крові та у 17 представників із ГВПЗ (рис. 4). Виявлена підвищена частота носіїв основного алеля у групі високого ризику інфікування щодо ВІЛ-інфікованих, що може свідчити про протекторний вплив генотипу C/C щодо інфікування ВІЛ (OR=0,71). Кожний 10-й хворий на ВІЛ – носій мінорного A/A варіанта гена IL-10, що у 3,4 раза частіше, ніж у здорових індивідумів ( $p < 0,05$ ). Особи, які мають генотип A/A, у ГВПЗ не виявлені. Це свідчить про зв'язок мінорного алеля з інфікуванням ВІЛ порівняно з носіями інших варіантів генотипу за цим поліморфізмом (OR = 3,17).

При вивченні спрямованості розподілу варіантів поліморфізму гена IL-10 у локусі -592 серед досліджуваних контингентів не вдалося виявити достовірних відмінностей між особами чоловічої і жіночої статей у межах відповідних груп (рис. 5). Порівняння показника за гендерною ознакою свідчить про достовірну різницю у розподілі генотипів серед ВІЛ-інфікованих та представників інших груп. Так, у чоловіків із ГВПЗ гомозиготи за основним алелем виявлені у 1,6 раза частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ( $p < 0,05$ ), що доводить протекторний вплив даного генотипу щодо інфікування вірусом саме у осіб чоловічої статі (OR = 0,64). Про зв'язок носійства мінорного варіанта з захворюванням та статтю свідчить факт частішого його виявлення (у 4,2 раза) серед чоловіків із ВІЛ, ніж серед донорів крові ( $p < 0,05$ ) (OR = 3,78). У ВІЛ-інфікованих жінок також спостерігається підвищення відсоткового вмісту мінорного генотипу (у 2 та 8 разів порівняно зі здоровими особами та ГВПЗ відповідно), проте показник не досяг достовірних значень.

Для поліморфного локусу (-308G/A) гена TNF- $\alpha$  встановлено домінування гомозиготного за основним алелем варіанта (генотип G/G), який трапляється у 49 ВІЛ-інфікованих, у 74 донорів крові та 17 ВІЛ-негативних представників із ГВПЗ (рис. 6). При аналізі розподілу генотипів у обстежених різних груп доведені статистично значущі відмінності.

Виявлено найвищий відсоток гетерозигот за основним алелем серед осіб із ВІЛ. Так, показник G/A генотипу в групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів перевищив відповідні дані здорових осіб і ГВПЗ у 1,5 і 2,1 раза відповідно ( $p < 0,05$ ), що свідчить про асоціацію зазначеного варіанта з захворюванням (OR = 1,78–2,67). Серед ВІЛ-інфікованих не виявлено жодного носія мінорного A/A варіанта. Проте у групі порівняння та серед осіб із ГВПЗ також спостерігався мінімальний вміст зазначеного генотипу (по 1 особі).

При з'ясуванні особливостей розподілу генотипів поліморфізму (-308G/A) гена TNF- $\alpha$  залежно від статі у межах групи виявлено, що гендерні відмінності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів виражені не настільки різко, як у донорів крові та осіб із ГВПЗ (рис. 7). Так, ВІЛ-негативні чоловіки ГВПЗ гомозиготи за основним алелем переважали над жінками-носіями відповідного генотипу у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а у групі донорів крові серед чоловіків – гетерозигот G/A було у 2,5 раза більше по відношенню до жіночої підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Особливості розподілу алельних варіантів гена TNF- $\alpha$  полягали у переважанні варіанта G/A серед ВІЛ-інфікованих чоловіків (у 2,6 раза) порівняно із ГВПЗ ( $p < 0,05$ ) та ВІЛ-інфікованих жінок (у 4 рази) по відношенню до практично здорових донорів крові ( $p < 0,01$ ). Вищезазначене, у свою чергу, зумовило наявність статевих відмінностей серед гомозигот за основним алелем у відповідних підгрупах. Між G/A-варіантом гена TNF- $\alpha$  та ВІЛ-інфекцією у різних гендерних підгрупах встановлений позитивний зв'язок (для осіб чоловічої статі OR = 1,06, для жінок OR = 1,13).

Необхідно відмітити, що на сучасному етапі становлення імуногенетики інфекційної патології поліморфізми поодиноких нуклеотидів генів цитокінів розглядаються як потенційні маркери сприйнятливості, перебігу та особливостей клінічних проявів ВІЛ-інфекції, що обумовлює актуальність їх вивчення [6, 11]. Розподіл генотипів поліморфних локусів генів цитокінів в українській популяції характеризується домінуванням гомозиготних за основним алелем варіантів. Проте серед ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається достовірна різниця у характері носійства генних альтернант.

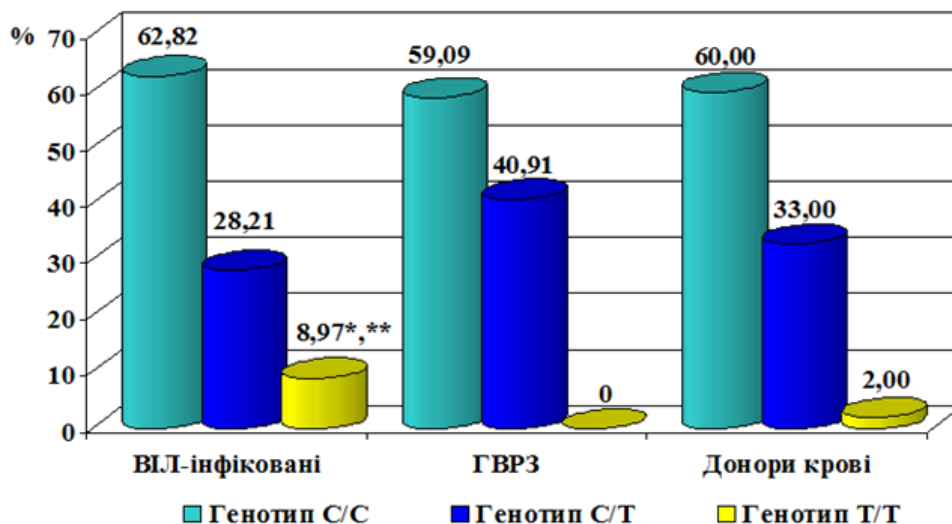


Рис. 2. Розподіл генотипів поліморфізму (-590C/T) гена ІЛ-4 в обстежених різних груп. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів щодо: \* – донорів крові; \*\* – ГВРЗ ( $p < 0,05$ ; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

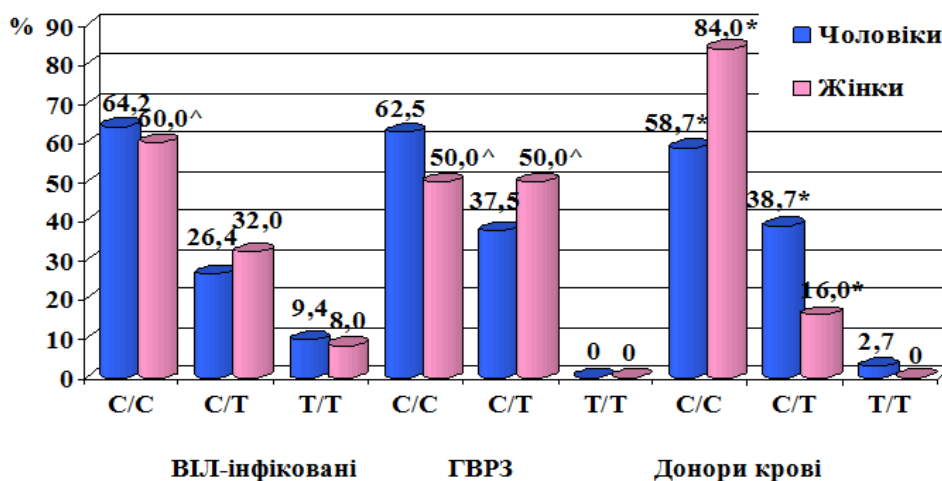


Рис. 3. Розподіл генотипів поліморфізму (-590C/T) гена ІЛ-4 у досліджених групах залежно від статі. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів: \* – за гендерною ознакою; ^ – серед осіб відповідної статі щодо донорів крові ( $p < 0,05$ ; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

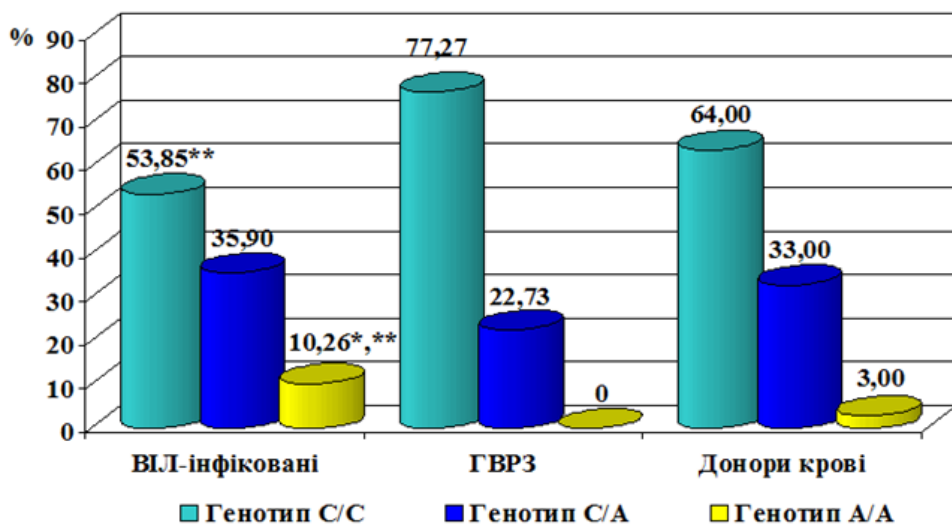


Рис. 4. Розподіл генотипів поліморфізму (-592C/A) гена ІЛ-10 в обстежених різних груп. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів щодо: \* – донорів крові; \*\* – ГВРЗ ( $p < 0,05$ ; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

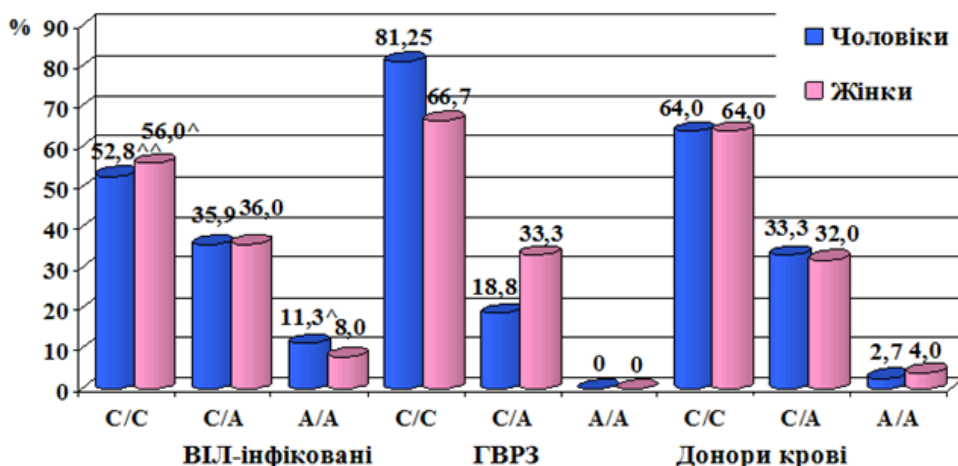


Рис. 5. Розподіл генотипів поліморфізму (-592C/A) гена IL-10 у досліджених групах залежно від статі. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів серед осіб відповідної статі щодо: <sup>^</sup> – донорів крові; <sup>^^</sup> – ГВРЗ (p < 0,05; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

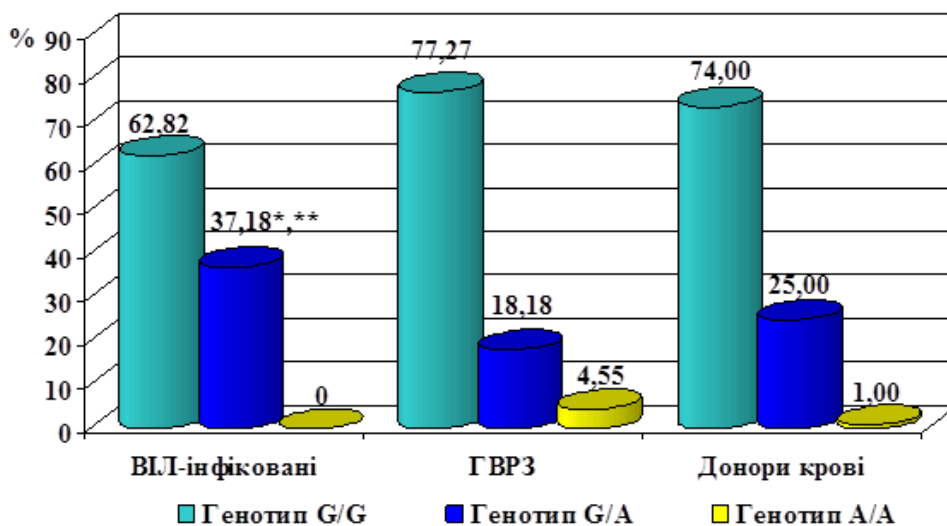


Рис. 6. Розподіл генотипів поліморфізму (-308G/A) гена TNF- $\alpha$  в обстежених різних груп. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів щодо: \* – донорів крові; \*\* – ГВРЗ (p < 0,05; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

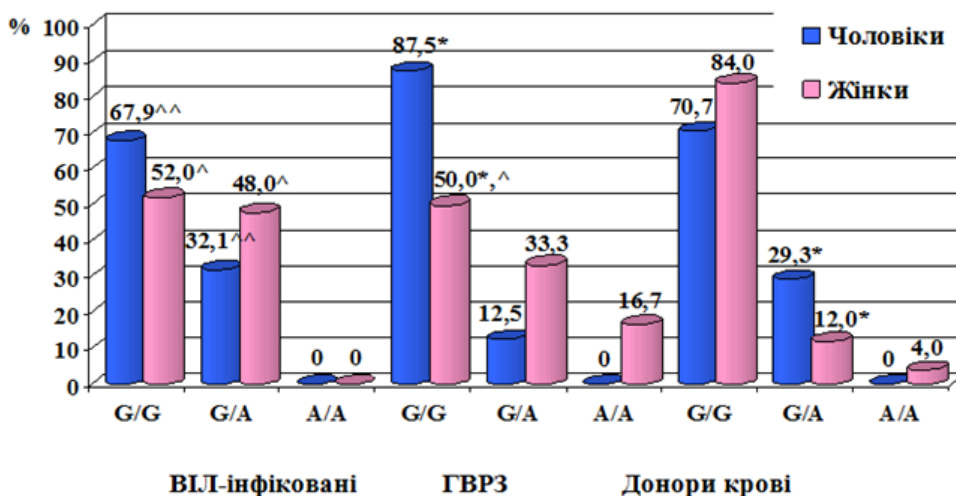


Рис. 7. Розподіл генотипів поліморфізму (-308G/A) гена TNF- $\alpha$  у досліджених групах залежно від статі. Примітка: достовірна різниця розподілу генотипів: \* – за гендерною ознакою; ^ – серед осіб відповідної статі щодо донорів крові; ^^ – серед осіб відповідної статі щодо ГВРЗ (p < 0,05; використовувалися критерії  $\chi^2$  і Фішера)

Встановлено, що несприятливими щодо інфікування ВІЛ є носії мінорних генотипів генів IL-4, IL-10 і гетерозиготний варіант TNF- $\alpha$ . Уведення у дослідження осіб із ГВРЗ надало можливість підтвердити протекторну асоціацію носійства С/С IL-10 серед чоловіків.

Отримані нами результати розподілу трьох поліморфних SNP-генів протизапальних IL-4, IL-10, прозапального TNF- $\alpha$  серед мешканців Північно-Східного регіону України відображають закономірності, характерні для європеїдного населення.

При дослідженні поліморфізму промотору гена IL-4 встановлене домінування гомозигот за основним алелем серед усіх досліджених груп (60–63 %), що характерно для інших європеїдних популяцій, де дикий алель -590С трапляється частіше від мутантного -590Т у 4 рази [12]. Проте серед монголоїдів домінують носії мінорного генотипу Т/Т [13], серед негроїдних націй – гетерозиготи С/Т [14].

Подібний розподіл алельного поліморфізму встановлений для генів IL-10 і TNF- $\alpha$ . Варіант -592С IL-10 є домінуючим у європейській популяції [15], у тому числі в обстежених нами українців, і трапляється у 80–90 % осіб, у той час як у монголоїдів спостерігається переважання мінорного генотипу у 60–70 % випадків [16]. Гомозиготний G/G TNF- $\alpha$ , який виявлено у 62–78 % досліджуваних контингентів, домінує над іншими варіантами поліморфного локусу гена, що відслідковується в інших популяціях (від 60 до 90 %) [17, 18].

При аналізі вмісту генотипів серед осіб із ВІЛ нами доведено відмінності у їх розподілі порівняно з групою практично здорових осіб і ГВРЗ, а отримані нами дані збігаються з існуючими повідомленнями зарубіжних дослідників щодо асоціації поліморфізмів генів цитокінів із захворюванням, яка, можливо, спричиняється генетично зумовленими змінами імунної відповіді на антигенне подразнення [6, 19].

Результати проведеного дослідження і ще раз засвідчили доцільність вивчення ролі поліморфізмів генів цитокінів при ВІЛ-інфекції/СНІДі. Отримані нами дані свідчать про користь існуючих уявлень щодо використання алельного поліморфізму у клінічній практиці як додаткових предикторів інфікування вірусом. Розподіл генних варіантів про- та протизапальних цитокінів, який був

досліджений в українській популяції у межах цієї роботи вперше, на даний час не має аналогів, що дозволить використовувати фактичний матеріал для подальших популяційних досліджень.

#### Висновки

Досліджено поліморфізми промоторних ділянок генів IL-4 (rs 2243250), IL-10 (rs 1800872) та TNF- $\alpha$  (rs 1800629) у популяції українців. Розподіл алельних варіантів генів цитокінів серед осіб із ВІЛ, ГВРЗ та здорових донорів крові характеризується домінуванням гомозигот за основним алелем: для гена IL-4 у позиції -590 та IL-10 у позиції -592 – варіант С/С, гена TNF- $\alpha$  у позиції -308 – G/G. Також отримані дані про наявність особливостей у розподілі поліморфних варіантів у досліджуваних. Так, встановлено відмінності генотипів у ВІЛ-інфікованих осіб, які обумовлені збільшенням кількості носіїв мінорних варіантів гена IL-4 та IL-10 та гетерозиготного G/A гена TNF- $\alpha$ . Визначено, що гомозигота за мінорним алелем гена IL-4 і гетерозигота за основним алелем TNF- $\alpha$  є сприйнятливими щодо інфікування ВІЛ незалежно від статі, а генотип А/А гена IL-10 асоційований із захворюванням саме у чоловіків. Доведена достовірна протекторність С/С генотипу гена IL-10 серед чоловічої популяції.

#### Перспективи подальших досліджень

З урахуванням значення поліморфізмів поодиноких нуклеотидів генів цитокінів при ВІЛ-інфекції подальші дослідження будуть спрямовані на розкриття закономірностей зв'язку між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів, перебігом захворювання та ефективністю противірусної терапії у хворих на СНІД на різних стадіях недуги, що надасть змогу оптимізувати медичне спостереження та в майбутньому покращити схеми корекції змін показників імунітету у даної групи пацієнтів.

#### References (список літератури)

1. UNAIDS. *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*. WHO Library. 2010. 364 p.
2. UNAIDS. *Progress report 2011: Global HIV/AIDS response*. WHO Library. 2011. 229 p.
3. Cashin K, Roche M, Sterjovski J, Ellett A, Gray LR, Cunningham AL, Ramsland PA,





- et al. Alternative coreceptor requirements for efficient CCR5- and CXCR4-mediated HIV-1 entry into macrophages. *J Virol*. 2011;85(20):10699–709.
4. Gorry PR, Ancuta P. Coreceptors and HIV-1 pathogenesis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(1):45–53.
  5. Fellay J, Ge D, Shianna KV, Colombo S, Ledergerber B, Cirulli ET, Urban TJ, et al. Vaccine Immunology (CHAVI). Common genetic variations and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet*. 2009;5(12):e1000791.
  6. Smolnikova M. V. Polimorfizm henov tsitokinov v norme i pri VICH-infektsii: [Polymorphism of cytokine genes at normal condition and HIV-infection]. [PhD thesis]. Novosibirsk, 2002. 22 p.
  7. Yamamoto T, Price DA, Casazza JP, Ferrari G, Nason M, Chattopadhyay PK, Roederer M, et al. Surface expression patterns of negative regulatory molecules identify determinants of virus-specific CD8+ T-cell exhaustion in HIV infection. *Blood*. 2011. 117(18): 4805–4815.
  8. Blackburn SD, Wherry EJ. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends Microbiol*. 2007;15(4):143–6.
  9. Wang Y, Rice AP. IL-10 inhibits HIV-1 LTR-directed gene expression in human macrophages through the induction of cyclin T1 proteolysis. *Virology*. 2006;352(2):485–92.
  10. Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. *Tsyitokini* [Cytokines]. Saint Petersburg: Foliant Publ., 2008. 552 p.
  11. Wang C, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Douglas SD, Mytilineos J, Schoenbaum EE, et al. Cytokine and chemokine gene polymorphisms among ethnically diverse North Americans with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):446–54.
  12. Biktagirova EM, Sattarova LI, Vagapova GR, Kravtsova OA. [Association of IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-6 genes polymorphisms with genetic predisposition for autoimmune thyroiditis]. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2011;6:603–608.
  13. Jun TY, Lee KU, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H. Polymorphisms of interleukin-4 promoter and receptor gene for schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(3):283–8.
  14. Gatlin MR, Black CL, Mwinzi PN, Secor WE, Karanja DM, Colley DG. Association of the gene polymorphisms IFN- $\gamma$  +874, IL-13 –1055 and IL-4 –590 with patterns of reinfection with *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e375.
  15. Saxena M, Agrawal CC, Bid HK, Banerjee M. An interleukin-10 gene promoter polymorphism (-592A/C) associated with type 2 diabetes: a North Indian study. *Biochem Genet*. 2012;50(7–8):549–59.
  16. Lee YT, Tsai YC, Yang YK, Hsu KT, Liao SC, Wu CH, Cheng BC, et al. Association between interleukin-10 gene polymorphism –592 (A/C) and peritoneal transport in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(7):663–71.
  17. Helmig S, Aliahmadi N, Stephan P, Dohrel J, Schneider J. TNF- $\alpha$  -308 genotypes are associated with TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ <sub>1</sub> mRNA expression in blood leucocytes of humans. *Cytokine*. 2011;53(3):306–310.
  18. Lopez-Hernandez R, Valdes M, Campillo JA, Martinez-Garcia P, Salama H, Salgado G, Boix F, Moya-Quiles MR, et al. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) promoter gene and response to TNF- $\alpha$  inhibitors in Spanish patients with inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet*. 2014;41(1):63–8.
  19. Sobti RC, Berhane N, Mahedi SA, Kler R, Hosseini SA, Kuttiaat V, Wanchu A. Polymorphisms of IL-6 174 G/C, IL-10 -592 C/A and risk of HIV/AIDS among North Indian population. *Mol Cell Biochem*. 2010;337(1–2):145–152.

(received 24.07.2014, published online 16.10.2014)

(отримано 24.07.2014, опубліковано 16.10.2014)

