

загубитися в їх великій кількості, використовуються визначальні відомості про кожну з груп. Так, встановлюється терапевтична значимість кожної з груп А і вибудовується їх терапевтична ієрархія. Тобто групові лікувальні можливості є первинним орієнтиром вибору А для конкретного випадку.

Література

1. Ребенко Ж.О. Принципи раціональної антибіотикотерапії / Ж.О. Ребенко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 43 с.
2. Посохова К.А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник / К.А. Посохова, О.П. Вікторов. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 296 с.
3. Компендиум: лекарственные препараты on line. – <http://compendium.com.ua/atc/J01>
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стречунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – НИИИХ СГМА, 2007. – 418 с.
5. Roberts R.V. Antimicrobial therapy / R.V. Roberts, B.J. Hartman // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 6-8. – С. 33-50.
6. Livermore D.M. Activities of NX104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam against Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae / D.M. Livermore // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 390-394.

7. Стречунский Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Стречунский, С.Н. Козлов. – <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mclid09.shtml>

8. Fox J.L. At 50th ICAAC. More Candidates Coming from Novel Antimicrobial Classes / J.L. Fox // Microbe Magazine. – November, 2010. – <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2050>

MODERN ANTIBIOTICS AND PRINCIPLES OF RATIONAL TREATMENT BY ANTIBIOTICS (PART II)

V.S. Kopcha, M.A. Andreychyn, Zh.O. Rebenok, O.V. Davydovych, N.Ya. Davydovych, K.M. Leheza, N.H. Shpikula
SUMMARY. Basic information is resulted about the modern groups of antibiotics, their property, methods of application, phenomenon of synergism and antagonism. The rules of rational treatment by antibiotics are reflected.

Key words: antibiotics, groups of antibiotics, rational treatment by antibiotics.

Отримано 19.05.2011 р.

© Чемич М.Д., Піддубна А.І., 2012
УДК 616.98:578.828ВІЛ:[575.224.2+612.017.1]

М.Д. Чемич, А.І. Піддубна

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

Сумський державний університет, медичний інститут

Наведено сучасний погляд на значення поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів при ВІЛ-інфекції. Дослідження генетичних предикторів у різних популяційних групах ВІЛ-інфікованих осіб необхідні для комплексного розуміння імунопатогенезу інфекції, причин прогресування недуги та ефективності специфічного лікування. Виняткова актуальність вивчення поліморфізму генів цитокінів в Україні обумовлена відсутністю повідомлень про дослідження SNP серед ВІЛ-інфікованих громадян.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, цитокіни, поліморфізм поодиноких нуклеотидів.

Інфекція, що спричинюється вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), у фіналі якої розвивається синдром набутого імунодефіциту (СНІД), – одна з найнебезпечніших інфекційних хвороб людини [1].

На теперішній час зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію є найважливішою медико-соціальною проблемою. За оцінками ЮНЕЙДС, станом на кінець 2010 р. число людей у світі, що живуть з ВІЛ, склало понад 34 млн осіб. Не зважаючи на те, що з кінця 1990-х років щорічне число нових випадків ВІЛ-інфекцій стабільно зменшувалося, декілька регіонів і країн випадають із загальної тен-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

денції. Так, у Східній Європі і Центральній Азії, як і раніше, спостерігаються високі темпи передачі ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків та їх статевих партнерів, а показник зараження ВІЛ за останнє десятиліття зріс більш ніж на 25 %. У цілому, рівень поширення ВІЛ склав 1 % і вище у двох країнах регіону – у Російській Федерації та Україні, на яких припадає майже 90 % всіх нових діагнозів ВІЛ-інфекції [2-4].

Мета роботи – вивчити сучасні погляди на поліморфізм генів цитокінів при ВІЛ-інфекції та визначити основні пріоритети при проведенні наукових досліджень.

Для виконання поставлених завдань проведений ретельний аналіз сучасних світових наукових досліджень у галузі імуногенетики ВІЛ-інфекції з використанням текстової бази даних медичних і біологічних публікацій англійською мовою PubMed, бази даних номенклатури людських генів The HUGO Gene Nomenclature Committee Database, бази даних медико-біологічної і геномної інформації The National Center for Biotechnology Information, електронних каталогів національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, інформаційних ресурсів бібліотеки СумДУ, Сумської обласної наукової медичної бібліотеки, матеріалів наукової електронної бібліотеки eLibrary.ru.

Встановлено існування чинників, які потенційно можуть впливати на темпи переходу ВІЛ-інфекції у термінальну стадію СНІДу. Кофакторами, які впливають на перебіг захворювання, пропонують розглядати шлях зараження ВІЛ, наявність супутньої патології, особливості поведінки, у тому числі споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом, вік, стать, расову приналежність [5].

У прогресуванні недуги не остання роль належить генетичним кофакторам. Так, в 1996 р. доведено існування відносної резистентності до інфікування ВІЛ, обумовленої наявністю у серонегативних осіб генетичної мутації *Delta32* у гені хемокінового корецептору CCR-5. Особи з гомозиготною мутацією стійкі до зараження ВІЛ-1, тропним до CCR-5, внаслідок порушення функції рецептора і неможливості проникнення вірусу в клітину. У пацієнтів з гетерозиготною делецією рівень смертності нижчий, ніж у хворих без мутації, так як гетерозиготи мають у 2 рази меншу кількість CCR-5, що ускладнює проникнення вірусу і гальмує його реплікацію [5-8].

Клітинна імунна відповідь на проникнення в організм людини ВІЛ полягає у здатності цитоток-

сичних Т-лімфоцитів (CD8-клітин) розпізнавати й елімінувати інфіковані клітини. CD8-лімфоцити розпізнають антиген у комплексі з HLA (*Human Leucocyte Antigens* – людські лейкоцитарні антигени) класу I антигенпрезентуючої клітини, а CD4 – у комплексі з HLA класу II. Специфічна імунна відповідь на ВІЛ залежить від індивідуального, генетично детермінованого набору антигенів HLA. Вивчення HLA американськими дослідниками у групі пацієнтів «непрогресорів» свідчило про сильну кореляційну відмінність проти групи «прогресорів» між HLA B*5701 алелем і темпами переходу недуги у термінальну стадію [5, 9]. У когортних дослідженнях проаналізовано вплив інших HLA класу I на природний перебіг ВІЛ-інфекції, визначені антигени, що сприяють швидкому зменшенню кількості імунокомпетентних клітин, так й HLA з протективним ефектом. Вплив людських лейкоцитарних антигенів класу II вивчено менше [10-13].

Одним з чинників, що впливає на реплікацію ВІЛ, є цитокіни, деякі з яких можуть сприяти реплікації вірусу, підвищуючи експресію його регуляторних генів. Функціонування цитокінового ланцюга при ВІЛ-інфекції залежить від багатьох факторів, до числа яких належать індивідуальні відмінності у продукції цитокінів, обумовлені генетичними особливостями. На сучасному етапі вивчення генів-маркерів схильності-резистентності, характеру перебігу та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції важливе місце належить дослідженню поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів [14-17].

Згідно з прийнятим визначенням, поліморфізм окремих нуклеотидів (*single nucleotide polymorphisms* – SNP) – це однонуклеотидні позиції у геномі ДНК, для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелі) [18]. Іншими словами, SNP являє собою заміну одного нуклеотиду у структурі ДНК, яка не позначається на структурі кінцевих продуктів гену та не призводить взагалі ні до яких змін у білкових продуктах, але може позначатися на функції білка, якщо мутація відбулася у кодуєчій або регуляторній частині гену. Позначається SNP за назвою і номером нуклеотиду, за назвою амінокислоти, що кодується геном, за рестриктазою або за стандартним номером [19].

Розглянемо значення поліморфізму окремих нуклеотидів цитокінів при ВІЛ-інфекції.

IL-1 α – плейотропний, прозапальний цитокін, який бере участь у різних імунних реакціях, за-

пальних процесах і кровотворенні. Виробляється моноцитами і макрофагами як білок, який виділяється у відповідь на пошкодження клітин і спричинює апоптоз [20]. Ген IL-1 α і 8 інших генів родини IL-1 утворюють кластер генів цитокінів у довгому (q) плечі 2-ї хромосоми (позиція 14) [21]. На теперішній час досліджено 233 поліморфізми окремих нуклеотидів [22].

Вивчення алельного поліморфізму гену, що кодує IL-1 α , може бути корисним при контролі рівня віремії у ВІЛ-1-інфікованих осіб, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ). Неоптимальна вірусологічна відповідь на фоні лікування пов'язана з поліморфізмом у положеннях -889C/T і +4845G/T [23, 24].

Варіації гену IL-1 α були вивчені як потенційні фактори ризику для ряду розладів, пов'язаних з аномальним запаленням, у тому числі при хронічному пародонтиті [25, 26]. Проте результати досліджень, проведених у популяціях ВІЛ-інфікованих осіб, мають суперечливий характер. Деякі автори вказують на залежність розвитку тяжкого пародонтиту та поліморфізму гену IL-1 α [27, 28], інші наголошують на відсутності зв'язку між генотипом та особливостями періодонтального статусу пацієнтів [29, 30].

IL-1 β – цитокін, який виробляється активованими макрофагами у відповідь на проникнення інфекційних агентів і пошкодження тканин, є важливим медіатором запальної відповіді, приймає участь у клітинній проліферації, диференціації та апоптозі. Різке збільшення продукції цитокіну відбувається у відповідь на дію мікробних токсинів, медіаторів запалення, продуктів активованих лімфоцитів і системи комплементу [20]. Ген, що кодує IL-1 β , входить до кластеру генів цитокінів у хромосомі 2 [21]. У людини виявлено 176 поліморфізмів окремих нуклеотидів цього гену [22].

Генотипування поліморфізму IL-1 β дозволяє передбачити ризик розвитку ліподистрофічних змін, що може бути корисним у пацієнтів, які починають протівірусне лікування, особливо у потенційних споживачів ставудину. Так, у ВІЛ-інфікованих з ліподистрофічним синдромом на фоні ВААРТ поліморфізм IL-1 β C/T у +3954 положенні зустрічається достовірно рідше, ніж у хворих без ліподистрофічного синдрому [31].

IL-2 є ключовим фактором у розвитку імунологічних реакцій. Продукцентами даного цитокіну є Т-хелпери 1 типу. IL-2 відіграє важливу роль у процесі проліферації Т- і В-лімфоцитів, реалізації механізмів протипухлинного захисту, підвищенні

літичної активності нормальних кілерів [32, 33]. Ген, що кодує IL-2, локалізований у q26-q27 сегменті 4-ї хромосоми [21], у людини досліджено 114 SNP [22].

Поліморфізм окремих нуклеотидів гену IL-2 відіграє роль у сприятливості до ВІЛ-інфекції та темпах прогресування недуги [34]. Встановлена підвищена частота поліморфізму гену IL-2 -330T/G у ВІЛ-інфікованих європейців з швидким темпом прогресування хвороби. У носіїв генотипу Т/Т спостерігається повільний перехід недуги у термінальну стадію, більш низький рівень продукції IL-2 порівняно з гетерозиготним варіантом. Також генотип Т/Т у ВІЛ-інфікованих асоційований зі зниженням рівня CD3+ та підвищенням функціональної здатності нейтрофілів [14].

IL-4 – плейотропний цитокін, що продукується Т-хелперами 2 типу і є фактором диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Індукує продукцію окремих ізотипів імуноглобулінів, зокрема, IgE та IgG. Цей цитокін є лігандом рецептору IL-4, який також зв'язується з IL-13, що може сприяти наявності дублюючих функцій IL-4 і IL-13 [32]. Гени IL-4, IL-3, IL-5, IL-13 утворюють кластер генів цитокінів на q плечі хромосоми 5 (розташування гену IL-4 – q31.1) [21]. У людини описано 233 SNP гену IL-4 [22].

Чимало наукових робіт присвячено вивченню SNP -590C/T гену IL-4. Так, зокрема, російські дослідники повідомляють про підвищення частоти генотипу Т/Т і зниження частоти гомозиготного С/С варіанту серед ВІЛ-інфікованих росіян європеоїдної раси. Також встановлена підвищена частота генотипу Т/Т у осіб з ВІЛ з швидким, а С/С генотипу – з повільним темпом прогресування недуги [14]. Проте, у популяції інфікованих ВІЛ-1 дорослих мешканців Північної Америки, які не мають клінічних ознак СНІДу та не отримують ВААРТ, генотип IL-4 -590T/T асоційований з високим рівнем CD4 Т-клітин [35].

Встановлені статеві відмінності у характері спадкування алельних варіантів гену IL-4, так, гомозиготний варіант С/С або Т/Т може бути чинником ризику ВІЛ-інфекції у чоловіків [36, 37].

Дані про роль SNP промоторної ділянки IL-4 при прогресуванні ВІЛ/СНІДу мають суперечливий характер. Так, ряд авторів зауважують на тому, що поліморфізм IL-4 -589C/T може бути використаний як генетичний маркер передбачення прогресування ВІЛ-1 інфекції [38-41]. Проте існують дані про заперечення його протективного ефекту та відсутності значної асоціації між ризиком зараження ВІЛ або прогресуванням недуги [42-44].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

IL-6 – цитокін, що секретується Т-лімфоцитами, фібробластами, моноцитами, макрофагами у ділянках гострого або хронічного запалення, де спричиняє транскрипційну запальну реакцію. Стимулює проліферацію Т-хелперів 1 і 2 типу, посилює продукцію IL-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів у антитілопродуценти, збільшує експресію молекул МНС класу I [20]. Ген, що кодує IL-6, локалізований у 7 хромосомі (розташування – р21) [21], у людини виявлено 175 SNP [22].

При дослідженні промотерного поліморфізму IL-6 -174G/C встановлено, що у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів з генотипом С/С спостерігається більш високий рівень продукції IL-6 у плазмі крові порівняно з контрольною групою. Проте, в осіб з ВААРТ-асоційованою ліподистрофією та без неї частота алелей і рівень IL-6 значно не відрізняються [45].

SNP промотерної ділянки IL-6 асоційований з розвитком саркоми Капоші (СК) у чоловіків, інфікованих ВІЛ. Так, серед пацієнтів з СК переважають гомозиготи за алелем G [46].

Вивчено значення поліморфізму IL-6 -174G/C при лікуванні пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/гепатит С (ГС). Рівень відповіді на специфічне лікування ГС у цих пацієнтів вищий у носіїв генотипу з високим рівнем продукції цитокіну, що можна пояснити IL-6 опосередкованою активацією STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) [47].

Проаналізований комбінований ефект поліморфізмів IL-6 -174G/C і IL-10 -592C/A. Сукупний вплив гомозиготних генотипів С/С IL-6 і С/С IL-10 може знижувати здатність перешкоджати реплікації ВІЛ. Проте, статистично значущий зв'язок між ризиком швидкого прогресування захворювання у зв'язку зі спільною дією генотипів не зафіксовано [48].

Численні дослідження вказують на залучення генетичних варіантів IL-10 у патогенез ВІЛ-інфекції [49-52]. IL-10 – протизапальний цитокін, продукується в першу чергу моноцитами і меншою мірою лімфоцитами [53-54]. Має плейотропний ефект у імунорегуляції та запаленні, пригнічує секрецію IL-1 β , TNF і IL-6, підвищує проліферацію В-клітин та продукцію ними антитіл [55]. Ефект IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції полягає у гальмуванні реплікації вірусу у макрофагах [56, 57], який стає більш вираженим на пізніх стадіях захворювання, коли резерв Т-хелперів виснажується і реплікація ВІЛ у макрофагах та моноцитах стає домінуючою [49]. IL-10 здатний пригнічувати секрецію IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 та IL-8 [58].

Ген, що кодує IL-10, локалізований у q31-q32 сегменті 1 хромосоми [21]. У людини відомо 158 поліморфізмів окремих нуклеотидів [22]. У мультикогортному дослідженні доведено зв'язок мутацій у гені IL-10 з підвищеною сприйнятливістю до ВІЛ-1 інфекції [59].

На сучасному етапі велику увагу науковців привертає дослідження «класичних» промотерних поліморфізмів IL-10: -592C/A, -819C/T, -1082G/A. На важливе значення генотипу для перебігу інфекції вказують дані про зв'язок SNP промотерної ділянки IL-10 з рівнем продукції даного цитокіну [49, 50, 60].

«Протективна» роль промотерних поліморфізмів IL-10 варіює у різних когортах осіб з ВІЛ. Доведене значення SNP -592C/A як маркера запобігання прогресуванню хвороби у популяціях ВІЛ-інфікованих з Південно-Африканської Республіки та Сполучених Штатів Америки [49, 61]. Проте, протилежні результати отримані при дослідженні пацієнтів з Росії, північних регіонів Індії, коли наявність поліморфізму була фактором ризику трансмісії/прогресування хвороби [37, 50, 51]. Російські вчені наголошують на підвищенні частоти SNP -592C/A серед ВІЛ-інфікованих порівняно зі здоровими особами. Встановлена підвищена частота А/А генотипу в осіб з ВІЛ з швидким темпом прогресування недуги, а А/С генотипу – при повільному прогресуванні. Носії генотипу С/С мають більш високий рівень продукції IL-10, генотипу С/А – підвищену кількість CD3+ і CD8+ клітин [14]. У ВІЛ-інфікованих афроамериканців, носіїв поліморфізму -1082G/A, зареєстровано нижчий рівень смертності від захворювань, обумовлених СНІДом [52], а при прогресуванні недуги – нижчий рівень вірусного навантаження [49]. Проте, поліморфізми -1082G/A та -819C/T є предикторами швидкого темпу прогресування недуги у ВІЛ-інфікованих американців європеоїдної раси [51]. При генетичному аналізі популяції ВІЛ-інфікованих тайців не вдалося встановити зв'язок між кількістю CD4+, CD8+ клітин, вірусним навантаженням та наявністю «класичних» промотерних поліморфізмів IL-10 [58].

Вивчення значення SNP IL-10 при розвитку лімфопроліферативних захворювань на тлі інфікування ВІЛ встановило, що генотип -592C/С асоціюється з розвитком неходжкінської лімфоми [62], а носії поліморфізмів -1082G/A та -819C/T мають менший ризик розвитку даної патології [63, 64]. Повідомляється про вплив поліморфізмів гену IL-10 на перебіг папіломавірусної інфекції в умовах

імуносупресії, що вимагає подальшого дослідження генетичного контролю патогенезу раку шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок [65].

Припускається, що участь IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції може модулюватися за допомогою складних взаємодій між IL-10 та пов'язаних з ним генів, особливо IL-19, IL-20 і IL-24 та гену рецептора IL-10 (IL-10RA і IL-10RB) [66]. IL-10RB належить до родини рецепторів цитокінів, необхідний для активації IL-10 рецепторного комплексу. Ко-експресія генів IL-10RB і IL-10RA потрібна для IL-10-індукованої передачі сигналу. Ген, що кодує IL-10RB, входить до складу кластеру рецепторів генів цитокінів та локалізований у 21 хромосомі (сегменти q22.1-q22.2, 21q22.11) [21]. У людини визначено 632 SNP [22].

Варіанти гену IL-10 та пов'язаних з ним генів можуть впливати на наслідки ВІЛ-інфікування, особливо на імунологічну відповідь при ВААРТ. Так, SNP rs2244305 у гені IL-10RB асоціюється з початковим зниженням кількості CD4 Т-клітин (для А/А та А/Г генотипів порівняно з генотипом G/G) у періоді без антиретровірусного лікування. Цей взаємозв'язок стає протилежним протягом специфічного лікування, коли більший приріст імунокомпетентних клітин спостерігається у власників А/А та А/Г генотипів [66].

IL-19 належить до підродини IL-10 цитокінів. Продукується переважно моноцитами. Може зв'язуватися з IL-20-рецепторним комплексом, що призводить до активації перетворювача сигналу і активатора транскрипції 3. Повідомляється, що аналогічний цитокін є у мишей, здатний регулювати експресію IL-6 і TNF- α , індукувати апоптоз, що дозволяє припустити роль цього цитокіну у запальній відповіді [20]. Ген, що кодує IL-19, локалізований у 1 хромосомі (розташування – q32.2) [21], у людини досліджено 620 SNP [22].

Існують дані, що поліморфізм окремого нуклеотиду rs2243191 у гені IL-19, що зумовлює заміну Ser на Phe, пов'язаний зі швидким збільшенням CD4+ Т-клітин під час антиретровірусного лікування [66].

IL-12B є субодиницею IL-12, цитокіну, що діє на Т- і NK-клітини та має широкий спектр біологічної активності. Цей цитокін продукується активованими макрофагами, які служать істотним індуктором розвитку Т-хелперів 1 типу. Було встановлено, що IL-12 важливий для підтримки достатньої кількості клітин-пам'яті/ефекторних Т-хелперів 1 типу. Частиною IL-12-рецепторного комплексу є IL-12RB1. Ко-експресія білків IL-12RB1 і IL-12RB2 призводить

до утворення сайту зв'язування IL-12 з високою спорідненістю і відновлення IL-12-залежної сигналізації [20]. Ген, що кодує IL-12RB1, знаходиться у 19 хромосомі (розташування: p13.1) [21]. У людини вивчено 648 SNP [22].

Генетичний аналіз поліморфізмів IL-12RB1 +641A/G, +1094T/C, +1132C/G продемонстрував значну асоціацію SNP зі сприятливістю до туберкульозу та асоціацію з прогресуванням сухот на тлі інфікування ВІЛ [67].

IL-18 – прозапальний цитокін, що посилює активність NK-клітин і стимулює продукцію IFN- γ Т-хелперами типу 1 [20]. Ген, що кодує IL-18, локалізований у q22.2-q22.3 сегменті 11 хромосоми [21], у людини описано 301 SNP [22].

Експресія цитокіну пов'язана з поліморфізмами -607C/A та -137C/G у промотерній ділянці гену IL-18. SNP -607C/A пов'язаний з ризиком розвитку ліподистрофічного синдрому в осіб з ВІЛ. Так, генотип -607A/A, гаплотип -137G/-607A і -137C/-607A широко представлені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з проявами ліподистрофічного синдрому на фоні ВААРТ. Гаплотип -137G/-607C, навпаки, пов'язаний із захистом від ліподистрофічних змін [68].

Вивчення поліморфізму -607C/A також вказує на різну частоту генотипів у ВІЛ-інфікованих та здорових осіб. Це дає змогу стверджувати, що наявність поліморфізму окремого нуклеотиду підвищує ризик розвитку інфекції у суб'єктів-носіїв [69].

TNF- α – багатофункціональний прозапальний цитокін, що належить до надродини фактора некрозу пухлини. Основними продуцентами цього цитокіну є макрофаги і лімфоцити. Бере участь у регуляції широкого спектру біологічних процесів, включаючи клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз, ліпідний обмін і коагуляцію [20]. Ген, що кодує TNF- α , локалізований у 6 хромосомі (розташування – p21.3) [21], у людини описано 33 SNP [22].

Чимало робіт присвячено значенню промотерного поліморфізму TNF- α -308G/A у патогенезі ВІЛ-інфекції. Російські дослідники повідомляють, що серед ВІЛ-інфікованих осіб зафіксоване підвищення частоти генотипу G/A, асоційованого зі зниженням абсолютної кількості CD3+, CD4+ клітин, рівня IgG і активності нейтрофілів, та відсутність А/А варіантів гену [14, 37].

Генетичні варіанти TNF- α пов'язані з прогресуванням захворювання в інфікованих осіб. Встановлена підвищена частота G/A генотипу у ВІЛ-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інфікованих з швидким темпом прогресування недуги, а G/G – у тривалих «непрогресорів» [37], SNP -238G/A може модулювати контроль віремії у ВІЛ-інфікованих при повільному темпі прогресування хвороби [70]. Проте деякі автори припускають, що генотипи TNF- α не відіграють безпосередню роль у прогресуванні захворювання, однак потенційно можуть бути частиною мультигенних зв'язків, що залучені в уповільнення прогресії ВІЛ-інфекції [71-73].

Є дані про зв'язок генотипу промотера TNF- α і захворювань, обумовлених ВІЛ/СНІДом. Так, поліморфізм -308G/A зустрічається достовірно частіше у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою деменцією порівняно з ВІЛ-інфікованими без неї [74]. Носійство алелю А також є фактором розвитку цитомегаловірусного ретиніту [73].

Дискутується значення генетичних варіантів TNF- α при застосуванні антиретровірусних препаратів. Так, SNP TNF- α -1031T/C пов'язаний з розвитком нейропатії на фоні антиретровірусного лікування, зокрема при застосуванні ставудину [75], а розвиток ВААРТ-асоційованої ліподистрофії детермінує поліморфізм -238G/A у ВІЛ-інфікованих мешканців Великобританії [76]. Проте група дослідників з Швейцарії та Іспанії зазначають відсутність зв'язку між ліподистрофічними змінами і наявністю промотерних одонуклеотидних поліморфізмів гену TNF- α [77, 78].

IFN- γ – цитокін з протівірусною, імунорегуляторною і протипухлинною дією, потужний активатор макрофагів [32]. Ген, що кодує IFN- γ , локалізований у 12 хромосомі (розташування – q14) [21]. У людини відомо 66 SNP [22].

Існує припущення, що SNP промотера гену IFN- γ -179G/T є фактором ризику для прогресування СНІДу. Даний поліморфізм пов'язаний з прискореним зменшенням кількості CD4-клітин. Цілком можливо, що поліморфізм -179G/T призводить до зростання продукції IFN- γ , що у свою чергу спричиняє виснаження пулу CD4-клітин від апоптозу [79].

Статистично значуща кореляція була виявлена між SNP +874T/A і ризиком захворювання. Так вищий ризик зараження ВІЛ зафіксований в осіб з мутантним гомозиготним генотипом А/А [80], який у свою чергу асоційований з низьким рівнем продукції IFN- γ [81].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку медичної науки набула бурхливого розвитку імуногенетика ВІЛ-інфекції, що обумовлено злиттям і спільним становленням декількох областей до-

сліджень: масштабного аналізу геному і пов'язаних з ним технологій, біоінформатики, генетичного аналізу хворобливих станів. Надзвичайно цікавим є питання вивчення поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів, актуальність якого підкреслюється всіма авторами. Параметри стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих з різними варіантами перебігу інфекційного процесу знаходяться в залежності від характеру розподілу алельних варіантів генів цитокінів та рівнів продукції відповідних цитокінів. Наявні генетичні відмінності в осіб з ВІЛ та серонегативних осіб з груп високого ризику зараження можуть бути використані для розробки прогностичних критеріїв схильності до інфікування. Проте, не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених значенню SNP при ВІЛ-інфекції, дані у світовій літературі знаходяться у стадії накопичення і часто мають суперечливий характер, що вимагає нових досліджень і подальшої акумуляції фактичного матеріалу.

У літературних джерелах нам не вдалося знайти повідомлень про дослідження поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів серед українців, інфікованих ВІЛ, що вказує на перспективу розвитку цього напрямку та надасть змогу використовувати отримані результати у подальших популяційних, клінічних дослідженнях і клінічній практиці.

Висновки

1. Гостро постає питання дослідження імуногенетичних факторів при ВІЛ-інфекції, особливе місце серед яких належить вивченню поліморфізму генів цитокінів.

2. Генетична та імунологічна неоднорідність населення вказує на виняткову актуальність дослідження SNP як прогностичних критеріїв у різних популяційних групах осіб з ВІЛ.

3. Взаємозв'язок параметрів імунного статусу з розподілом генотипів застосовується для комплексної оцінки мультигенних зв'язків, які залучені в імунопатогенез захворювання.

4. Визначення поліморфізму генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб може бути використане в якості додаткових діагностичних критеріїв ймовірності трансмісії збудника, прогнозу та темпів прогресування недуги, ризику розвитку опортуністичних інфекцій та ефективності протівірусного лікування.

Перспективи дослідження

Підвищена цікавість до вивчення поліморфізму генів цитокінів вказує на виняткову актуальність дослідження SNP на популяції ВІЛ-інфікованих

українців. Розкриття закономірностей зв'язку між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів, перебігом захворювання та ефективністю проти-вірусної терапії у хворих з ВІЛ-інфекцією на різних стадіях недуги надасть змогу оптимізувати медичне спостереження та в майбутньому покращити схеми корекції змін показників імунітету у даної групи пацієнтів.

Література

1. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / [М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2010. – 364 р. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>
3. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 34 – К.: МОЗ України, 2010. – 41 с.
4. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 35 – К.: МОЗ України, 2011. – 62 с.
5. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 60-64.
6. Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5- and CXCR4-Mediated HIV-1 Entry into Macrophages / [K. Cashin, M. Roche, J. Sterjovski et al.] // *Virology*. – 2011. – Vol. 85, N 20. – P. 10699-10709.
7. Baseline HIV type 1 coreceptor tropism predicts disease progression / [E.S. Daar, K.L. Kesler, C.J. Petropoulos et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 643-649.
8. Gorry P.R. Coreceptors and HIV-1 pathogenesis / P.R. Gorry, P. Ancuta // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 45-53.
9. The differential ability of HLA B*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences / [S.A. Migueles, A.C. Laborico, H. Imamichi et al.] // *Virology*. – 2003. – Vol. 77, N 12. – P. 6889-6898.
10. Single nucleotide polymorphisms of HIV coreceptor CCR5 gene in Chinese Yi ethnic group and its association with HIV infection / [L.Y. Ma, K.X. Hong, X.Z. Lu et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2005. – Vol. 85, N 45. – P. 3181-3185.
11. Guernon J. What did we learn on host's genetics by studying large cohorts of HIV-1-infected patients in the genome-wide association era? / J. Guernon, I. Theodorou // *Curr. HIV/AIDS.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 290-296.
12. Recovery of CD4+ T cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes / [S. Fernandez, A.A. Rosenow, I.R. James et al.] // *AIDS.* – 2006. – Vol. 41, N 1. – P. 1-5.
13. The expansion ability but not the quality of HIV-specific CD8(+) T cells is associated with protective human leucocyte antigen class I alleles in long-term non-progressors / [M. Lopez, A. Peris, V. Soriano et al.] // *Immunology.* – 2011. – Vol. 134, N 3. – P. 305-313.
14. Смольникова М.В. Полиморфизм генов цитокинов в норме и при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.В. Смольникова. – Новосибирск, 2002. – 22 с.
15. Burgner D. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? / D. Burgner, S. Jamieson, J. Blackwell // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6, N 10. – P. 653-663.
16. Common genetic variations and the control of HIV-1 in humans / [J. Fellay, D. Ge, K.V. Shianna et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5, N 12. – e1000791.
17. Cytokine SNPs: Comparison of allele frequencies by race and implications for future studies / [A.L. Van Dyke, M.L. Cote, A.S. Wenzlaff et al.] // *Cytokine.* – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 236-244.
18. Brookes A.J. The essence of SNPs / A.J. Brookes // *Gene.* – 1999. – Vol. 234, N 2. – P. 177-186.
19. Enthusiasm mixed with scepticism about single-nucleotide polymorphism markers for dissecting complex disorders / [A.C. Syvanen, U. Landegren, A. Isaksson et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 7, N 1. – P. 98-101.
20. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Фолиант», 2008. – 552 с.
21. The HUGO Gene Nomenclature Committee Database [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.genenames.org/index.html>
22. The National Center for Biotechnology Information Database [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
23. Alleles of the gene encoding IL-1alpha may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy / P. Price, I. James, S. Fernandez, M.A. French // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18, N 11. – P. 1495-1501.
24. Price P. IL1A alleles associate with a virological response to antiretroviral therapy in HIV patients beginning therapy with advanced disease / P. Price, I. James // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23, N 9. – P. 1173-1176.
25. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / [N.P. Lang, M.S. Tonetti, J. Suter et al.] // *Periodontol Res.* – 2000. – Vol. 35, N 2. – P. 102-107.
26. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population / [M.P. Cullinan, B. Westerman, S.M. Hamlet et al.] // *Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28, N 12. – P. 1137-1144.
27. A functional interleukin-1β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals / [P.R. Moreira, A.R. de Sa, G.M. Xavier et al.] // *Periodontol Res.* – 2005. – Vol. 40, N 4. – P. 306-311.
28. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals / [P.R. Moreira, J.E. Costa, R.S. Gomez et al.] // *Periodontol Res.* – 2007. – Vol. 42, N 1. – P. 23-30.
29. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L.S. Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20, N 13. – P. 1779-1781.
30. Influence of IL-1 gene polymorphism on the periodontal microbiota of HIV-infected Brazilian individuals / L.S. Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // *Braz. Oral Res.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 452-459.
31. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome / [V. Asensi, C. Rego, A.H. Montes et al.] // *Genet. Med.* – 2008. – Vol. 10, N 3. – P. 215-223.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

32. Ярилин А.А. Введение в современную иммунологию / А.А. Ярилин, Н.А. Добротина. – Н.Новгород, 1997. – 238 с.
33. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
34. Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection / [S. Shrestha, S.A. Strathdee, N. Galai et al.] // *Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, N 1. – P. 4-6.
35. Cytokine and chemokine gene polymorphisms among ethnically diverse North Americans with HIV-1 infection / [C. Wang, W. Song, E. Lobashevsky et al.] // *AIDS.* – 2004. – Vol. 35, N 5. – P. 446-454.
36. Analysis of polymorphism of the interleukin-4 gene of healthy and HIV-infected persons / [V.I. Konenkov, M.V. Smol'nikova, V.A. Kozlov et al.] // *Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 28-32.
37. Konenkov V.I. Polymorphism of promotor sites of interleukins-4 and -10 and tumor necrosis factor-alpha genes in HIV-infected patients / V.I. Konenkov, M.V. Smol'nikova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 133, N 4. – P. 389-391.
38. Polymorphism in the interleukin-4 promoter affects acquisition of human immunodeficiency virus type 1 syncytium-inducing phenotype / [E.E. Nakayama, Y. Hoshino, X. Xin et al.] // *Virology.* – 2000. – Vol. 74, N 12. – P. 5452-5459.
39. Protective effect of interleukin-4 -589T polymorphism on human immunodeficiency virus type 1 disease progression: relationship with virus load / [E.E. Nakayama, L. Meyer, A. Iwamoto et al.] // *Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, N 8. – P. 1183-1186.
40. Protective effects of IL4-589T and RANTES-28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females / [N. Wichukchinda, E.E. Nakayama, A. Rojanawiwat et al.] // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20, N 2. – P. 189-196.
41. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / [S.D. Mahajan, A. Agosto-Mojica, R. Aalinkeel et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396, N 2. – P. 348-352.
42. Haplotype diversity in the interleukin-4 gene is not associated with HIV-1 transmission and AIDS progression / [W.S. Modi, T.R. O'Brien, D. Vlahov et al.] // *Immunogenetics.* – 2003. – Vol. 55, N 3. – P. 157-164.
43. Association between an interleukin-4 promoter polymorphism and the acquisition of CXCR4 using HIV-1 variants / [D. Kwa, R. Pvan Rij, B. Boeser-Nunnink et al.] // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17, N 7. – P. 981-985.
44. Chatterjee A. Association of IL-4 589 C/T promoter and IL-4Ralpha50V receptor polymorphism with susceptibility to HIV-1 infection in North Indians / A. Chatterjee, A. Rathore, T.N. Dhole // *Med. Virology.* – 2009. – Vol. 81, N 6. – P. 959-965.
45. The IL-6 system in HIV-1-infection and in HAART-related fat redistribution syndromes / [M. Saumoy, M. Lopez-Dupla, S. Veloso et al.] // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22, N 7. – P. 893-896.
46. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus / [C.B. Foster, T. Lehrnbecher, S. Samuels et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, N 7. – P. 2562-2567.
47. Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients / [J. Nattermann, M. Vogel, T. Berg et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 1016-1025.
48. Polymorphisms of IL-6 174 G/C, IL-10 -592 C/A and risk of HIV/AIDS among North Indian population / [R.C. Sobti, N. Berhane, S.A. Mahedi et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 337, N 1-2. – P. 145-152.
49. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence HIV-1 susceptibility and primary HIV-1 pathogenesis / [D.D. Naicker, L. Werner, E. Kormuth et al.] // *Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200, N 3. – P. 448-452.
50. Genetic association of IL-10 gene promoter polymorphism and HIV-1 infection in North Indians / [A. Chatterjee, A. Rathore, P. Sivarama et al.] // *Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 71-77.
51. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS / [T.K. Oleksyk, S. Shrestha, A.L. Truelove et al.] // *Genes Immun.* – 2009. – Vol. 10, N 4. – P. 309-322.
52. Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10 -1082G allele in a Zimbabwean cohort of HIV-1-infected adults / [C. Erikstrup, P. Kallestrup, R.B. Zinyama-Gutsire et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, N 17. – P. 2283-2291.
53. Tenofovir selectively regulates production of inflammatory cytokines and shifts the IL-12/IL-10 balance in human primary cells / [J. Melchjorsen, M.W. Risor, O.S. Sogaard et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 57, N 4. – P. 265-275.
54. Surface expression patterns of negative regulatory molecules identify determinants of virus-specific CD8+ T-cell exhaustion in HIV infection / [T. Yamamoto, D.A. Price, J.P. Casazza et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, N 18. – P. 4805-4815.
55. Blackburn S.D. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence / S.D. Blackburn, E.J. Wherry // *Trends Microbiol.* – 2007. – Vol. 15, N 4. – P. 143-146.
56. Opposite effects of IL-10 on the ability of dendritic cells and macrophages to replicate primary CXCR4-dependent HIV-1 strains / [P. Ancuta, Y. Bakri, N. Chomont et al.] // *Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 4244-4253.
57. Wang Y. IL-10 inhibits HIV-1 LTR-directed gene expression in human macrophages through the induction of cyclin T1 proteolysis / Y. Wang, A.P. Rice // *Virology.* – 2006. – Vol. 352. – P. 485-492.
58. Frequencies of IL10 SNP genotypes by multiplex PCR-SSP and their association with viral load and CD4 counts in HIV-1-infected Thais / [D. Kingkeow, J.M. McNicholl, N. Maneekarn et al.] // *Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, N 1. – P. 94-101.
59. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10 / [H.D. Shin, C. Winkler, J.C. Stephens et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, N 26. – P. 14467-14472.
60. Association study of IL-10 and IFN-gamma gene polymorphism in Iranian women with preeclampsia / E. Kamali-Sarvestani, S. Kiany, B. Gharesi-Fard, M. Robati // *Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 118-126.
61. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / [S.D. Mahajan, A. Agosto-Mojica, R. Aalinkeel et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396, N 2. – P. 348-352.
62. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype / [E.C. Breen, W.J. Boscardin, R. Detels et al.] // *Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 109, N 2. – P. 119-129.
63. Cytokine polymorphism in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma / [Q. Lan, T. Zheng, N. Rothman et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 4101-4108.

64. Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study / [H.L. Wong, E.C. Breen, R.M. Pfeiffer et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, N 7. – P. 1025-1033.
65. Interleukin-10 gene (IL10) polymorphisms and human papillomavirus clearance among immunosuppressed adolescents / [S. Shrestha, C. Wang, B. Aissani et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 1626-1632.
66. Interleukin-10 (IL-10) pathway: genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents / [S. Shrestha, H.W. Wiener, B. Aissani et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, N 10. – e13384.
67. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes / [K. Kusuvara, K. Yamamoto, K. Okada et al.] // *Immunogenet.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 35-44.
68. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome / [L. Castelar, M.M. Silva, E.C. Castelli et al.] // *Tissue Antigens*. – 2010. – Vol. 76, N 2. – P. 126-130.
69. IL-18 gene promoter polymorphism is involved in HIV-1 infection in a Brazilian pediatric population / [L. Segat, D. Bevilacqua, M. Boniotto et al.] // *Immunogenetics*. – 2006. – Vol. 58, N 5-6. – P. 471-473.
70. Effect of TNF-alpha genetic variants and CCR5 Delta 32 on the vulnerability to HIV-1 infection and disease progression in Caucasian Spaniards / [S. Veloso, M. Olona, F. Garcia et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 63.
71. Analysis of a biallelic polymorphism in the tumor necrosis factor alpha promoter and HIV type 1 disease progression / [M.C. Knuchel, T.J. Spira, A.U. Neumann et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 1998. – Vol. 14, N 4. – P. 305-309.
72. The -1030/-862-linked TNF promoter single-nucleotide polymorphisms are associated with the inability to control HIV-1 viremia / [J.C. Delgado, J.Y. Leung, A. Baena et al.] // *Immunogenetics*. – 2003. – Vol. 55, N 7. – P. 497-501.
73. Tumor necrosis factor region polymorphisms are associated with AIDS and with cytomegalovirus retinitis / [N.H. Deghaide, M. de L. Rodrigues, E.C. Castelli et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 13. – P. 1641-1647.
74. The relationship between ApoE, TNFA, IL1a, IL1b and IL12b genes and HIV-1-associated dementia / [L.A. Pemberton, E. Stone, P. Price et al.] // *HIV Med.* – 2008. – Vol. 9, N 8. – P. 677-680.
75. Tumour necrosis factor haplotypes associated with sensory neuropathy in Asian and Caucasian human immunodeficiency virus patients / [C.S. Chew, C.L. Cherry, D. Imran et al.] // *Tissue Antigens*. – 2011. – Vol. 77, N 2. – P. 126-130.
76. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy / [B. Maher, A. Alfrevic, F.J. Vilar et al.] // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16, N 15. – P. 2013-2018.
77. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders / [P.E. Tarr, P. Taffe, G. Bleiber et al.] // *Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191, N 9. – P. 1419-1426.
78. No relationship between TNF- α genetic variants and combination antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome in HIV type 1-infected patients: a case-control study and a meta-analysis / [S. Veloso, M. Olona, J. Peraire et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2011. – Vol. 27, N 2. – P. 143-152.
79. A tumor necrosis factor-alpha-inducible promoter variant of interferon-gamma accelerates CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus-1-infected individuals / [P. An, D. Vlahov, J.B. Margolick et al.] // *Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, N 2 – P. 228-231.
80. Insights into the role of IL-12B and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in HIV-1/AIDS infection / [R.C. Sobti, A.M. Salih, B. Nega et al.] // *Folia Biol (Praha)*. – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 110-115.
81. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production / [V. Plavica, C. Perrey, A. Stevens et al.] // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 863-869.

CYTOKINES GENE POLYMORPHISM AND HIV INFECTION

M.D. Chemych, A.I. Pidubna

SUMMARY. The article presents a current view on the significance of single nucleotide polymorphism of cytokines genes in HIV infection. The study of genetic predictors in different population groups of HIV-infected persons is necessary for the comprehensive understanding of the immunopathogenesis of infection, causes of disease progression and efficacy of specific treatment. The cytokines gene polymorphism study in Ukraine is the exclusive relevance due to the lack of reports of SNP research among HIV-positive citizens.

Key words: *HIV infection, cytokines, single nucleotide polymorphism.*

Отримано 29.11.2011 р.