

ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Шостакович-Корецька Л.Р.¹, Чикаренко З.О.¹, Будаєва І.В.¹, Ревенко Г.О.¹,

Вицина В.В.², Тарасенко О.І.³

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»,

м. Дніпропетровськ, Україна,

²КЗ «Дніпропетровська клінічна психіатрична лікарня» ДОР»,

м. Дніпропетровськ, Україна,

³КЗ «Нікопольська ЦРЛ» ДОР», м. Нікополь, Україна

Резюме: В статті вивчається вплив частоти варіацій числа копій гена ліганду CCL3L1 у дітей Дніпропетровської області на ризик перинатального інфікування ВІЛ. Показано, що серед популяції дітей найбільш часто спостерігається 2 копії даного гена. Зниження числа копій гена CCL3L1 менше середнього призводить до підвищення ризику перинатального інфікування дитини, в той час як наявність домінантного числа копій гена не впливає на ризик інфікування.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ризик, перинатальне інфікування, CCL3L1, число копій.

Актуальність. На теперішній час в результаті повсюдної поширеності ВІЛ-інфекція являє собою глобальну соціальну, медичну, психологічну та юридичну проблему. В загальній структурі ВІЛ-інфікованих питома частка

жінок зростає з кожним роком, що пов'язано з розповсюдженням вірусу при гетеросексуальних контактах. За останні роки намітилась тенденція активного залучення жінок в епідемію ВІЛ-інфекції, а саме дітородного віку, що загострює актуальність проблеми, так як створює загрозу демографічній ситуації в світі. Поширеність ВІЛ-інфекції серед вагітних жінок (близько 0,5% по Україні) підвищує ризик інфікування найбільш уразливого контингенту – дітей. Серед ВІЛ-інфікованих дітей близько 20% ризикують більш швидким прогресуванням ВІЛ [1,2].

На ранніх етапах розвитку та перебігу інфекції, спричиненою вірусом імунодефіцитом людини (ВІЛ) головну роль в імунопатогенезі хвороби грають генетичні фактори, а на пізніх стадіях провідна роль належить вірусологічним факторам. Більш точне розуміння механізмів імунопатогенезу ВІЛ-інфекції дозволить оптимізувати профілактику трансмісії ВІЛ, спостереження та лікування ВІЛ-інфікованих дітей та в подальшому створить умови для розробки ефективних вакцин [4,7].

Одним з видів генетичного поліморфізму, широко представленим в генах, що кодують фактори імунологічної відповіді макроорганізму, є відмінності числа копій індивідуальних генів. За літературними даними відомо, що близько 12 % геному людини є об'єктом поліморфізму числа копій ліганду CCL3L1. Ліганд CCL3L1 – один з лігандів CC хемокіну рецептору 5 (CCR5), головного ко-рецептору для М-штамів ВІЛ-1 інфекції. Доведено, що він має супресивний вплив на ризик ВІЛ-інфікування у дорослих людей при умові збільшення числа копій у зрівнянні з домінантним популяційним показником [8].

Темою представленого дослідження було вивчення впливу варіацій числа копій гена CCL3L1 на ризик перинатального інфікування дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями в Дніпропетровській області. Дослідження проводилось у співробітництві з Центром генетичних досліджень Університету

Техасу в Сан Антоніо (США) за підтримкою Фонду цивільних досліджень та розвитку США.

Мета роботи. Визначення ролі генетичних факторів в механізмах ВІЛ-інфікування дітей при перинатальному контакті, а саме дослідження впливу варіацій числа копій гену *CCL3L1* на ризик перинатального інфікування новонароджених.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження явилось визначення числа копій гену *CCL3L1*, виділених з ДНК з мононуклеарів периферійної крові пацієнтів за допомогою Qiagen QIAamp DNA minikit з подальшим дослідженням числа копій даного гену методом ПЛР в реальному часі із застосуванням специфічних праймерів. Загальна група обстежених включала 298 дітей Дніпропетровського регіону, які мали перинатальний контакт з ВІЛ-1 – інфікованими матерями. Застосування антиретровірусної профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ зменшує частоту інфікування дитини, в зв'язку з чим при проведенні аналізу ризику перинатальної трансмісії враховувався вплив застосування антиретровірусної профілактики матері та/або дитині.

Результати дослідження та їх обговорення. Частотний аналіз варіацій числа копій гену *CCL3L1* показав наявність доміанти подвоєного числа копій цього гену в популяції дітей, народжених від ВІЛ-позитивних матерів (n=171; 57,4%). Одна копія гену спостерігалася у 54 дітей (18,1%), три – у 32 дітей (10,7%), чотири - у 25 дітей (8,4%). Найбільш малочислена група включала варіації числа копій гену - п'ять і шість (n=3; 3%).

Таким чином, домінантною варіацією кількості копій гену *CCL3L1* у обстежених дітей було подвоєне число, що співпадає з європейською когортою. Але в цій когорті не виявлено будь-якого впливу саме цієї варіації на ризик перинатального інфікування дітей: подвійна варіація числа копій гену *CCL3L1* однаково часто спостерігалася в обох групах дітей і ВІЛ-позитивних, і

ВІЛ-негативних. Тому ця група явилася групою зрівняння з іншими варіаціями числа гену CCL3L1 при дослідженні ризику перинатального набуття ВІЛ у новонароджених дітей.

При аналізі впливу інших варіацій кількості копій гену CCL3L1 на ризик перинатального набуття ВІЛ у дітей виявлено, що найбільший ризик спостерігався у групах з числом копій гену - 0,1,5 і найменший ризик – серед дітей з кількістю копій гену 3 і 6 (таблиця 1).

Таблиця 1

Частотний аналіз варіацій числа копій гену CCL3L1 в залежності від ризику перинатального інфікування дітей на ВІЛ.

Число копій гену CCL3L1	ВІЛ негативні діти (n)	ВІЛ негативні діти (%)	ВІЛ позитивні діти (n)	ВІЛ позитивні діти (%)	Вірогідність (p) при зрівнянні кожної групи
0	1	0,83	5	2,81	p= 0,95
1	17	14,17	37	20,79	p= 0,15
2	74	61,67	97	54,49	Група зрівняння
3	15	12,50	17	9,55	p= 0,42
4	10	8,33	15	8,43	p= 0,85
5	2	1,67	6	3,37	p= 0,60
6	1	0,83	1	0,56	p= 0,48
Всього	120	100	178	100	

Але вірогідність різниць представлених фенотипічних ознак при зрівнянні кожної когорти дітей з основною групою зрівняння (діти з подвоєним числом копій генів) не мала статичної значущості, що може бути пов'язане з

надто малою кількістю спостережень при наявності слабкої статистичної залежності. Проте, при об'єднанні когорт обстежених дітей по ознакам позитивного і негативного впливу числа копій гену CCL3L1 на перинатальне ВІЛ-інфікування та підвищені таким чином числа спостережень, виявлялася достовірна залежність у групі несприятливого впливу, а саме: при наявності менш ніж двох копій (0, 1) ризик перинатальної трансмісії ВІЛ підвищувався ($p=0,0707$), а при включенні всіх «несприятливих» груп (0, 1, 5) $p = 0,0377$ (таблиця 2).

Таблиця 2.

Залежність ризику перинатального ВІЛ інфікування
від числа копій гену ліганда CCL3L1 у дітей.

Перша група порівняння	Друга група порівняння	Критерій χ^2
Менше 2 копій	2 копії	0,0707
Більше 2 копій	2 копії	0,8352
Більше 2 копій	Менше 2 копій	0,06969
0, 1 та 5 копій	Решта груп	0,0377
0, 1 та 5 копій	2 та 3 копії	0,0357
2 та 3 копії	Решта груп	0,0659

Висновки.

1. В популяції дітей, народжених від ВІЛ-позитивних матерів, домінантним показником варіації копій гену CCL3L1 було подвоєне число, що співпадає з європейською когортою.

2. Домінантний популяційний показник числа копій гену CCL3L1 (а саме подвійне число копій гену CCL3L1) не впливав на ризик перинатального інфікування дітей на ВІЛ і однаково часто спостерігався в обох групах дітей: ВІЛ-позитивних і ВІЛ- негативних. Цей факт підтверджує гіпотезу, що на стійкість до інфекційних хвороб, в тому числі і проти ВІЛ, впливає не домінантна варіація числа копій гену CCL3L, а відхилення від цього показника.

3. Відсутність будь-якого впливу домінантного показника (в нашому дослідженні – подвоєне число копій гену CCL3L) на частоту перинатального набуття ВІЛ-інфекції дозволяє припустити гіпотезу, що на механізми перинатальної передачі ВІЛ впливають інші фактори, пошук яких ставить нові завдання в генетиці цієї хвороби.

Представлені результати ставлять нові завдання у напрямку дослідження генетики ВІЛ-інфекції, пошуку інших факторів, які впливають на механізми резистентності або схильності до ВІЛ.

Література.

1. The Influence of CCL3L1 Gene-Containing Segmental Duplications on HIV-1/AIDS Susceptibility / Gonzalez E. et al. //Science-2005. - V 307. -P.1434-1404.
2. Genetic Variation in the CCL18-CCL3-CCL4 Chemokine Gene Cluster Influences HIV Type 1 Transmission and AIDS Disease Progression /William S. et al. // The American Journal of Human Genetics. – 2006 – 79.-P.120–128
3. Gene copy number regulates the production of the human chemokine CCL3-L1 /Townson JR, Barcellos LF, Nibbs RJ.//. Eur J Immunol. – 2002 – 32.-P.3016 – 3026.
4. Combinatorial content of CCL3L and CCL4L gene copy numbers influence HIV-AIDS susceptibility in Ukrainian children / Shostakovich-Koretskaya L., et al. // AIDS. – 2009 – 23.-P.679-688.

5. CCL3L1 and HIV/Aids susceptibility / Bhattacharya T. et al. // Nat. Med. – 2008. – V. 15. – P.1112-1115.
6. Functional effects of CCL3L1 copy number / Carpenter D. et al. // Genes immun. – 2012. – V. 13. – P.374-379.
7. Copy number variation in autoimmunity – importance hidden in complexity? / Olsson L. // Eur. J. Immunol. – 2012. – V. 42. – P.1969-1976.
8. Human gene copy number variation and infectious disease / Hollox Ej. Et al. // Hum. Genet. – 2014. – V.133. – P.1217-1233.
9. Correlating multiallelic copy number polymorphisms with disease susceptibility / Cantsilieris S. // Hum Mutat. – 2013. – V.34. P.1-13.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Шостакович-Корецкая Л.Р.¹, Чикаренко З.А.¹, Будаева И.В.¹, Ревенко Г.А.¹,

Вицина В.В.²,Тарасенко О.І.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины»,

г. Днепропетровск, Украина,

²КУ «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» ДООС»,

г. Днепропетровск, Украина,

³КУ «Никопольская ЦРБ» ДООС», г. Никополь, Украина

Резюме: В статье изучается влияние частоты вариаций числа копий гена лиганда CCL3L1 у детей Днепропетровской области на риск перинатального инфицирования ВИЧ. Показано, что среди популяции детей наиболее часто

наблюдается 2 копии данного гена. Снижение числа копий гена CCL3L1 меньше среднего приводит к повышению риска перинатального инфицирования ребенка, в то время как наличие доминантного числа копий гена не влияет на риск инфицирования.

Ключевые слова: ВИЧ инфекция, риск, перинатальное инфицирование, CCL3L1, число копий.

SIGNIFICANCE OF NEONATAL GENETIC FACTORS AT PERINATAL HIV TRANSMISSION

Shostakovich-Koretskaya L.R.¹, Chykarenko Z.A.¹, Budaeva I.V.¹,
Revenko G.A.¹, Vytstyna V.V.², Tarasenko O.I.³

¹SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine",

Dnepropetrovsk, Ukraine,

²SE "Dnepropetrovsk Clinical Psychiatric Hospital",

Dnepropetrovsk, Ukraine,

³SE "Nikopol Clinical Hospital",

Nikopol, Ukraine

Summary: The article considers influence of gene number variation frequency of CCL3L1 ligand on risk of perinatal HIV infection in children of Dnepropetrovsk region. It is shown that among pediatric population the most frequently determined are 2 copies of gene number. Decreased number of CCL3L1 gene copies leads to increased risk of perinatal infection of the child, whereas presence of dominant number of gene copies does not influence the infection risk.

Key words: HIV infection, risk, perinatal infection, CCL3L1, copies number.