

- ciency in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 113:234–240.
37. van Zelm MC, Reisli I et al (2006) An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. N Engl J Med 354:1901–1912.
38. Warnatz K, Salzer U et al (2009) B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 106:13945–13950.
39. Borte S, von Döbeln U et al (2012) Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. Blood 119:2552–2555

ГЕНЕТИКА

УДК: 616.98:578.834

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS8084 ГЕНА HLA-DRA НА ТЕЧЕНИЕ ВИЧ1 ИНФЕКЦИИ

Кадиров Ж.Ф.¹, Ризаев Ж.А.¹, Зиядуллаев Ш.Х.², Рузибакиева М.Р.², Бобоев К.Т.³, Файзуллаева Д.Б.⁴, Маматова М.Н.¹

¹Самаркандский государственный медицинский университет,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, г. Ташкент,

⁴Республиканский центр по борьбе со СПИДом, г. Ташкент

XULOSA

HLA-DRA rs8084 gen polimorfizmi OIV-1 infeksiyasining o'tishiga, yoshga oid xususiyatlarga OIV-1 va OIV-2 infeksiyalanganlar orasidagi CD4+ T-hujayralari darajasiga jiddiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Natijalarga ko'ra, HLA-DRA C/C, C/T va T/T genotiplariga ega bo'lgan OIV-1 bilan infeksiyalanganlarda CD4+ hujayralari darajasi statistik jihatdan sezilarli darajada kamaygan. Bundan tashqari, C/C genotipi bo'lgan shaxslar yuqori CD4% darajasini ko'rsatdilar; genotipning immune darajaga ta'sirini tasdiqlaydi. Ushbu tadqiqot, OIV-1 infeksiyasining rivojlanishini monitoring qilishda va davolashda shaxsiy yondashuvlarni ishlab chiqishda genetik omillarni hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: rs8084 polimorfizmi, HLA-DRA, OIV-1, CD4.

Полиморфизм rs8084 гена HLA-DRA может оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции, возрастные особенности и уровни CD4 в крови у инфицированных ВИЧ1 и ВИЧ2. Исследования, связанные с HLA-генами, показывают, что они играют ключевую роль в иммунном ответе на ВИЧ. Ген HLA-DRA кодирует часть молекулы антиген-презентирующего комплекса МНС II, которая участвует в презентации

SUMMARY

The rs8084 polymorphism of the HLA-DRA gene may significantly influence the course of HIV infection, age-related characteristics, and the level of CD4+ T-cells in individuals infected with HIV1 and HIV2. The results showed that HIV-1-infected individuals with the HLA-DRA C/C, C/T, and T/T genotypes exhibited a statistically significant decrease in the level of CD4+ cells. Furthermore, individuals with the C/C genotype showed higher levels of CD4%, which confirms the impact of genotype on immune status. This study highlights the importance of considering genetic factors in monitoring HIV infection progression and developing personalized treatment approaches.

Keywords: rs8084 polymorphism, HLA-DRA, HIV1, CD4.

антигенов Т-лимфоцитам, что критично для иммунного ответа на инфекции, включая ВИЧ [8]. Разные аллели гена могут влиять на эффективность распознавания вирусных антигенов и, соответственно, на прогрессию заболевания. Уровень CD4+ Т-клеток является важным маркером иммунной функции у ВИЧ-инфицированных. У людей с определенными аллелями HLA-DRA может наблюдаться лучший иммунный

контроль ВИЧ, что позволяет сохранять более высокие уровни CD4+ клеток в крови на протяжении длительного времени [6].

У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 на определенные аллели могут замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте [5,6], что указывает на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом. ВИЧ2 обычно протекает более медленно, чем ВИЧ1, и в некоторых случаях носители ВИЧ2 могут сохранять нормальные уровни CD4 на протяжении более длительного времени. Это может частично объясняться различиями в полиморфизмах генов HLA, включая rs8084, которые могут способствовать иммунной системе эффективно контролировать вирус [2,3].

Для более точного понимания, как именно полиморфизм rs8084 HLA-DRA влияет на ВИЧ1-инфицированных, необходимо провести исследования, чтобы установить, как различные аллели гена HLA-DRA rs8084 коррелируют с клиническими ис-

ходами, такими как прогрессия заболевания, уровни CD4 и возрастные характеристики [1,8].

Течение ВИЧ-инфекции делится на несколько фаз, которые характеризуются различными клиническими признаками и уровнями вирусной нагрузки. Эти фазы могут различаться по продолжительности и интенсивности проявлений у разных людей [4,7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз., в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (рук. проф. Каримов Х.Я.).

Генотипирование полиморфных участков гена rs8084 гена HLA-DRA проведено методом полимеразной цепной реакции ПЦР-ПДРФ с аллель-специфичными праймерами GeneScript Biotechnology Co., Ltd. (China) для HLA-DRA rs8084 (№ кат. SC1516 DNAOligo HLA-DRA rs8084). Нуклеотидные последовательности и оценки характеристик олигопраймеров этих генов проводили с использованием пакет программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США).

Таблица 1

Маркеры SNP HLA-DRA

Полиморфизмы	Праймеры
rs8084	TTGCAGGAGTAGACAAAGTA CTGTTCAAGTGGGGTGGTCA

Каждая реакционная смесь объемом 25 мкл при постановке ПЦР включала смесь дезокси-нуклеотидтрифосфатов 10 М 0,5 мкл, 1 е.а. Taq-ДНК-полимеразы, 10 х буфер Gold Star 0,5 мкл, MgCl₂ 10мМ 1,5 мкл, 0,1 мкМ каждого праймера и 1 мкл геномной ДНК в концентрации 0,1 мкг/мл.

В соответствии инструкции производителя для каждого гена были определены на основании интенсивности и сочетания полос амплифицированных фрагментов.

Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В качестве материала для контрольной группы использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК отдела молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Контрольная выборка состояла из 83 условно-здоровых доноров узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе лиц ($p > 0,05$) в возрасте от 15 до 57 лет, не связанные родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отяго-

щенности по данному заболеванию. Всего обследовано 143 пациента с диагнозом ВИЧ1 в возрасте от 14 до 66 лет. Все участники исследования подписали информированное согласие, генотипирование HLA-DRA rs8084 проведено у 63 ВИЧ1 инфицированных лиц.

Относительное содержание иммунорегуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклонального антитела CD4 производства Института иммунологии МЗ РФ (Москва) в лаборатории Самаркандского областного центра по борьбе со СПИДом методом розеткообразования с эритроцитами человека 0(1) группы крови, сенсibilизированными *in vitro* соответствующими моноклональными антителами. Контрольную группу составили данные образцов проходившие проверку состояния показателя CD4% в Самаркандском областном центре по борьбе со СПИДом. Содержание CD4% исследовано у 143 ВИЧ1 инфицированных больных.

Для оценки полученных результатов и проведения статистической обработки данных в данной работе использовался пакет программ Microsoft Excel, и в статистическом программном пакете Arlequin 3.5.2. и ряд формул, приведенных ниже.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований по распределению больных ВИЧ1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп приведены в таблице 2.

Распределение больных ВИЧ по стадиям заболевания и возрастным группам

Стадия ВИЧ1	Возрастные группы n=143				
Стадия I: 18-61	18-25 n=2	25-50 n=7	50≤ n=3	-	-
Стадия II: 18-65	18-25 n=2	25-30 n=3	30-40 n=8	40≤ n=15	
Стадия III: 14-59	14-20 n=43	21-25 n=9	25-30 n=6	31-35 n=4	35≤ n=24
Стадия IV: 19-65	19-35 n=6	35≤ n=11	-	-	-

Таблица 2 представляет распределение ВИЧ1, инфицированных по стадиям заболевания и возрастным группам.

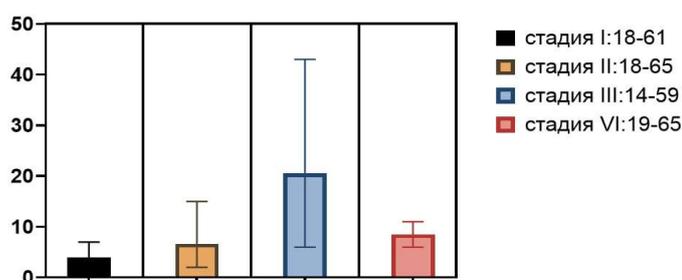


Рис. 1. Больные ВИЧ1 по стадиям заболевания и возрастным группам.

Первая стадия острая фаза первоначальная или остроинфекционная фаза характеризуется высокой вирусной нагрузкой, у большинства людей наблюдается синдром острых ретровирусных инфекций, схожий с симптомами гриппа или простуды: лихорадка, усталость, увеличение лимфоузлов, боль в горле, кожные высыпания, головная боль. Иммунная система ещё не разработала полноценный ответ на вирус, но начинают вырабатываться антитела. Период длительности составляет 2-4 недели после заражения. Как видно из таблицы 1 в исследованной группе с начальной стадией заболевания возраст инфицированных лиц составил от 18-61 лет из них, 18-25 лет 2 больных ВИЧ1 инфицированных и от 25-50 лет 7 лиц инфицированных ВИЧ1, 50 лет и старше 3 больных состояли в стадия 1 из исследованной группы (рис.1).

Стадия вторая латентная фаза клиническое латентное состояние, длительность периода составляет от 2 до 15 лет, в среднем 8-10 лет. Симптомы могут отсутствовать или быть минимальными, но вирус продолжает активно размножаться в организме. Иммунная система функционирует относительно нормально, количество CD4 клеток постепенно уменьшается. Вирусная нагрузка остается на низком уровне. Если не проводится антиретровирусная терапия, иммунный ответ продолжает ослабевать, и человек может стать уязвимым для других инфекций. В исследованной группе в таблице 1, лица инфицированные ВИЧ1 в промежуточной стадии заболевания находились лица от 18-65 лет, из них в группе от 18-25 лет 2 больных, от 25-30 лет 3 ВИЧ1 инфицированные, от 30-40 лет 8 больных и 40 лет и старше 15 больных состояли в 2 стадии заболевания.

Третья стадия симптоматической ВИЧ-инфекции, период длительности может наступить

через несколько лет, если не проводится лечение. На этой стадии уровень CD4 клеток значительно снижается, и иммунная система становится ослабленной. Появляются симптомы, такие как хроническая усталость, потеря веса, диарея, ночные поты, увеличение лимфатических узлов. Больные ВИЧ1 становятся уязвимыми к различным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, а также к оппортунистическим заболеваниям. В исследованной группе выявлено 86 больных ВИЧ1 с тяжелой стадией заболевания, возраст больных составил от 14-59 лет. Исследования по группам показывают от 14-20 лет самая большая численность инфицированных 43 человека, в группе от 21-25 лет составили 9 больных, от 25-30 лет 6 больных и от 31-35 лет 4 ВИЧ1 инфицированных, 35 лет и старше 24 ВИЧ1 инфицированных больных. Таким образом, в исследованной группе самая большая численность заболевших находились на третьей стадии заболевания в группе от 14 до 20 лет у молодых возрастных лиц.

На четвертой стадии СПИДа синдром приобретенного иммунного дефицита, период длительности которой составляет 10-15 лет после заражения, в исследованной группе ВИЧ1 инфицированных лиц находились всего 17 больных, от 19-65 лет. Из них 6 больных составляли возрастную группу от 19-35 лет, 11 больных от 65 лет старшую возрастную группу. Четвертая стадия заболевания характеризуется снижением уровня CD4 клеток до критического уровня менее 200 клеток/мм³. Наличием оппортунистических инфекций или редких видов рака, таких как пневмоцистная пневмония, туберкулез, криптококковый менингит, саркома Капоши и других заболеваний. У больных СПИДом наблюдаются тяжелые осложнения, такие как нарушение работы многих органов и систем.

Таким образом, данные, приведенные в таблице 2 показывают количество больных на разных стадиях ВИЧ1 в зависимости от возрастных групп, большое

количество ВИЧ1 инфицированных относятся к III стадии заболевания в возрасте 14-35 лет.

Таблица 3

Распределения частот аллелей и генотипов гена HLA-DRA, rs8084 у лиц узбекской популяции Самаркандской области

Генотип	Больные n=63	Больные%	Контроль n=83	Контроль%	χ^2	RR (95%CI)*
C	97	76,98	160	96,38	25.558 (p=0)	0.05 >0.125> 0.313
T	29	23,01	6	3,61		3.195 >7.973> 19.896
C/C	45	71,3	77	93,3	11.877 (p=0.000568)	0.072 >0.195> 0.527
C/T	7	11,4	6	6,6	0.665 (p=0.414634)	0.511 >1.604> 5.033
T/T	11	17,3	0	0	15.673 (p=0.001)	2.11 >36.58 > 633.95

Примечание: p≤0,001, p≤0,000568 по сравнению с контрольной группой

В таблице 3 показано, в группе больных генотип C встречается в 76,98% случаев, а в контрольной группе в 96,38%. Это свидетельствует о значительном снижении частоты данного генотипа у больных по сравнению с контрольной группой. Критерий хи-квадрат $\chi^2 = 25.558$, p=0 указывает на статистически значимую разницу между группами, что подтверждается очень низким значением p. Однако, значение отношения рисков RR с интервалом доверия $0.05 > 0.125 > 0.313$ указывает на слабое влияние генотипа C на заболевание.

Генотип T имеет заметно более низкую частоту в контрольной группе 3,61%, по сравнению с группой больных 23,01%, что доказывает о связи генотипа T может с более высоким риском заболевания. Отношение рисков для T, RR=3.195, 95% CI>7.973>19.896 также подтверждает высокую степень вероятности ассоциации генотипа T с развитием заболевания. Для генотипа C/C наблюдается значительное преобладание в контрольной группе 93,3%, в то время как в группе больных его частота составляет 71,3%, различие оказалось статистически значимым $\chi^2 = 11.877$, p=0.000568.

Генотипы C/T и T/T показали разные результаты, генотип C/T не дает статистически значимой разницы p=0.414634, в то время как генотип T/T значительно реже встречается в контрольной группе, что подтверждается $\chi^2 = 15.673$ p=0.001 и высоким значением RR 2.11>36.58 >633.95, указывающим на сильную ассоциацию этого генотипа с заболеванием.

Данные, представленные в таблице 2, показывают, что генотипы C и T играют значимую роль в развитии заболевания. Особенно стоит отметить значительное преобладание генотипа T в группе больных, что может свидетельствовать о его связи с повышенным риском заболевания. Различия в частоте генотипов C/C и T/T также подчеркивают их возможную роль в патогенезе.

Эти данные подчеркивают возможную роль гена HLA-DRA в иммунной реакции на ВИЧ-инфекцию и могут быть использованы для дальнейших исследований по разработке персонализированных методов профилактики и лечения ВИЧ. В целом, результаты данного исследования подтверждают важность изучения полиморфизма гена HLA-DRA как потенциального маркера для оценки риска ВИЧ-инфекции в разных этнических группах. Наличие значимых ассоциаций между различными генотипами HLA-DRA rs8084 и исследуемыми признаками/заболеваниями в узбекской популяции Самаркандской области может указывать на генетическую предрасположенность к определенным состояниям, таких как иммунные или воспалительные заболевания. Генотипы T/T, а также определенные гетерозиготы, такие как C/T, показывают высокий риск, что требует дальнейших исследований для установления конкретных механизмов, лежащих в основе этих ассоциаций.

Данные исследования ВИЧ1 инфицированных лиц, по стадиям заболевания, в зависимости от уровня CD4% в сравнении с контрольной группой приведены в таблице 4.

Таблица 4

Содержания уровня CD4% у ВИЧ1 инфицированных в зависимости от стадии заболевания

стадия ВИЧ1	ВИЧ1 инфицированные n=143	больные ВИЧ1 CD4%	контрольная группа CD4% n=83
стадия I	n=12	15,4±2,4**	33,7±0,20
стадия II	n=28	18,7±4,7**	
стадия III	n=86	18,8±5,1**	
стадия IV	n=17	15,23±2,1**	

Примечание: **p≤0,01 по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 4 видно, у ВИЧ1 инфицированных лиц в первой стадии заболевания (n=12) сред-

ний уровень CD4% составляет 15,4 ± 2,4%, в то время как в контрольной группе показатель CD4% составил

33,7 ± 0,2%, у лиц ВИЧ1 инфицированных во второй n=25 и в третьей стадии заболевания n=88 уровень CD4% составил низкие показатели 18,7 ± 4,7%, 18,8 ± 5,1% по сравнению с контрольной группой. Лица находившиеся на четвертой стадии заболевания имели низкие показатели CD4% у больных ВИЧ 15,23 ± 2,1% по сравнению с контрольной группой.

Исследованная группа показывает снижение уровня CD4% во всех стадиях ВИЧ1 инфицирован-

ных лиц по сравнению с контрольной группой 33,7 ± 0,2%. На более ранних I, II стадиях заболевания уровень CD4% относительно выше, чем на поздних стадиях III и IV.

В таблице 4 видно, что по мере прогрессирования заболевания уровень CD4% у больных ВИЧ1 снижается, что является характерным признаком ослабления иммунной системы.

Таблица 5

Взаимосвязь полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ1 инфекции

HLA-DRA генотип n=63	Возраст	Стадия ВИЧ1	CD4% ВИЧ1 инф. n=143	CD4% контрольная группа n=83	P
C/C n=45	18-65	I-IV	17,4±2,4**	34,8±0,21	p≤0,01
C/T n=7	14-65	II, III, IV	16,5±3,2**	31,7±0,18	p≤0,01
T/T n=11	18-59	II, III	14,8±2,1**	-	p≤0,01

Примечание: **p≤0,01 по сравнению с контрольной группой и с исследуемыми группами

Таблица 5 представляет данные о пациентах с ВИЧ1, распределённых по генотипу HLA-DRA C/C, C/T, T/T, возрасту, стадиям ВИЧ1 и уровням CD4%. В таблице 4 приведены значения уровня CD4% для различных генотипов на разных стадиях ВИЧ1. Из

представленных данных видно, лица имеющие генотип C/C, и которые находились от первой до четвертой стадии заболевания в возрастной группе от 18-65 лет имели уровень CD4% 17,4±2,4% по сравнению с здоровыми лицами с генотипом C/C.

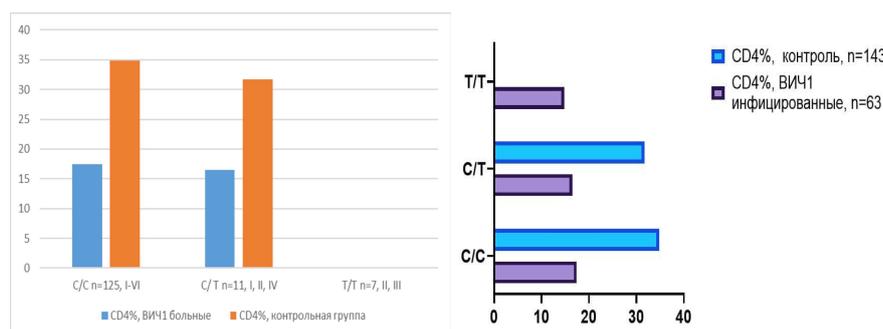


Рис. 2. Полиморфизм HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ1 инфекции.

Анализ показателя CD4% у лиц с гетерозиготным генотипом C/T HLA-DRA rs8084 в возрасте от 14-65 лет во второй, третьей, четвертой стадии заболевания, показали низкий уровень 16,5±3,2% по сравнению с другими группами, разница показателей имела достоверную значимость (P ≤ 0,05).

Лица, имеющие гомозиготный генотип T/T HLA-DRA rs8084 обнаружены только у ВИЧ1 инфицированных лиц, у лиц на второй и третьей стадии заболевания в возрасте от 18-59 лет уровень CD4% равнялся 14,8±3,1%, разница показателей имела достоверную разницу (p≤0,01).

Анализ данных показывают значительное влияние генотипа HLA-DRA на уровень CD4% у пациентов с ВИЧ1. В частности, лица с генотипом гомозиготным C/C демонстрируют более высокий уровень CD4% 17,4±2,4% по сравнению с лицами имеющими генотипы C/T и T/T, что особенно выражено на более поздних стадиях заболевания. У лиц с гетерозиготным генотипом C/T уровень CD4% составил 16,5±3,2%, а у лиц с генотипом T/T 14,8±2,1%. Все эти различия статистически значимы (p≤0,01), что

подтверждает наличие взаимосвязи между генотипом HLA-DRA и уровнем CD4% в зависимости от стадии заболевания (рис.2.). Эти результаты подчеркивают важность учета генетических факторов при оценке иммунного статуса пациентов с ВИЧ1, что может способствовать улучшению методов диагностики и персонализированного подхода к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных о распределении больных ВИЧ1 по стадиям заболевания и возрастным группам можно сделать несколько значимых выводов, которые демонстрируют динамику течения инфекции среди различных возрастных категорий.

Исследование показало, что среди инфицированных ВИЧ1 лиц на ранних стадиях заболевания I и II преобладают молодые люди. На острой стадии I инфекция была выявлена у пациентов в возрасте от 18 до 61 года, среди которых наибольшее количество случаев наблюдается в возрастных группах 25-50 лет. Латентная стадия II, которая характеризуется минимальными симптомами и относительно нормальной функцией иммунной системы, также включает паци-

ентов в возрасте от 18 до 65 лет. Особенно заметно в этой группе большое количество больных в возрасте от 40 лет и старше.

Третья стадия заболевания, симптоматическая фаза, является самой распространённой среди исследуемой группы, в частности среди пациентов в возрасте от 14 до 35 лет. На этом этапе наблюдается снижение количества CD4 клеток, что приводит к ослаблению иммунной системы и повышенной уязвимости к различным инфекциям. Среди больных на III стадии значительно преобладает группа людей от 14 до 20 лет, что свидетельствует о высоком уровне заболеваемости среди молодых людей.

На четвертой стадии заболевания СПИД были зафиксированы 17 случаев, что указывает на относительно низкое количество пациентов, достигших этой тяжёлой фазы заболевания. В данной стадии, как правило, наблюдается критическое снижение числа CD4 клеток и развитие оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония и туберкулез. В исследованной группе большинство больных на IV стадии были в возрасте от 19 до 65 лет.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что ВИЧ1 инфекция наиболее активно развивается среди молодёжи, особенно в возрастной группе от 14 до 35 лет, при этом значительное число пациентов на поздних стадиях заболевания отмечается среди лиц старше 40 лет. Важно подчеркнуть, что адекватная антиретровирусная терапия способствует контролю заболевания и предотвращению его прогрессирования, что даёт пациентам шанс на нормальную жизнь даже в условиях хронической инфекции.

Результаты проведенного исследования показали существенные различия в распределении больных ВИЧ1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп. Наибольшее количество инфицированных пациентов наблюдается на третьей стадии заболевания симптоматической ВИЧ-инфекции, в основном среди молодежи в возрасте 14-35 лет. Это подчеркивает важность раннего выявления и начала лечения, особенно среди молодого населения, которое является основной группой риска.

Анализ уровня CD4% в зависимости от стадии заболевания выявил постепенное снижение этого показателя по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. В первых стадиях I и II уровень CD4% был выше, в то время как на более поздних стадиях III и IV наблюдается значительное его снижение, что свидетельствует о постепенном ослаблении иммунной системы.

Кроме того, исследование взаимосвязи полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% показало, что генотип HLA-DRA имеет влияние на иммунный ответ. Лица с генотипом C/C продемонстрировали более высокие значения CD4%, чем больные с генотипами C/T и T/T, особенно на поздних стадиях заболевания. Эти данные подчеркивают важность генетических факторов для оценки иммунного статуса пациентов с ВИЧ1 и могут способствовать разработке персонали-

зированных подходов к лечению.

Таким образом, результаты исследования подтверждают необходимость учета возраста, стадии заболевания и генетических факторов при диагностике и лечении ВИЧ-инфекции, что может способствовать улучшению качества жизни пациентов и повышению эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging // *Annu Rev Med.* – 2011. – Vol. 62. – P. 141-155. DOI: 10.1146/annurev-med-042909-093756. Published in final edited form as: *Annu Rev Med.*
2. Fukui S.M., Piggott D.A., Erlandson K.M. Inflammation strikes again: Frailty and HIV // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2018. – Feb. – Vol. 15, № 1. – P. 20-29. DOI: 10.1007/s11904-018-0372-5.
3. Hassan A.S., Hare J., Gounder K., Nazziwa J., Karlson S., Olsson L., Streatfield C., Kamali A., Karita E., Kilembe W., Price M.A., Borrow P., Björkman P., Kaleebu P., Allen S., Hunter E., Ndung'u T., Gilmour J., Rowland-Jones S., Esbjörnsson J., Sanders E.J. A stronger innate immune response during hyperacute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is associated with acute retroviral syndrome // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Sep 7. – Vol. 73, № 5. – P. 832-841. DOI: 10.1093/cid/ciab139.
4. Klotz S.A., Bradley N., Smith S., Ahmad N. HIV infection-associated frailty: The solution for now is antiretroviral drugs: A perspective // *J Int Assoc Provid AIDS Care.* – 2019. – Jan-Dec. – Vol. 18. – Article 2325958219831045. DOI: 10.1177/2325958219831045.
5. Langford S.E., Ananworanich J., Cooper D.A. Predictors of disease progression in HIV infection: A review // *AIDS Research and Therapy.* – 2019. – [s.l.]. – Vol. 16. – P. 1-10. DOI: 10.1186/s12981-019-0223-1.
6. Matern B.M., Olieslagers T.I., Voorter C.E.M., Groeneweg M., Tilanus M.G.J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes // *HLA.* – 2020. – Feb. – Vol. 95, № 2. – P. 117-127. DOI: 10.1111/tan.13730. Epub 2019 Nov 10.
7. Pirrone V., Libon D.J., Sell C., Lerner C.A., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Impact of age on markers of HIV-1 disease // *Future Virol.* – 2013. – Jan. – Vol. 8, № 1. – P. 81-101. DOI: 10.2217/fvl.12.127. Published in final edited form as: *Future Virol.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 81-101.
8. Shams H., Hollenbach J.A., Matsunaga A., Mofrad M.R.K., Oksenberg J.R., Didonna A. A short HLA-DRA isoform binds the HLA-DR2 heterodimer on the outer domain of the peptide-binding site // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2022. – Vol. 719. – Article 109156. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109156.