

- Solomennikov A. V. Novyj podhod k razrabotke metodov personalizirovannogo jekspertnogo analiza laboratornyh dannyh [A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data] / A. V. Solomennikov, A. I. Tyukavin, N. A. Arseniev // Medicinskij sovet [Medical Advice]. – 2019. – № 6. – P. 164–168. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079–701X-2019-6-164-168
4. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных // Медицинский алфавит. – 2021. – № 41. – С. 34–40. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40
- Solomennikov A. V. Dopolnitel'nye vozmozhnosti ispol'zovanija komp'juternyh tehnologij v jekspertnom analize laboratornyh dannyh [Additional possibilities of using computer technologies in the expert analysis of laboratory data] / A. V. Solomennikov, A. I. Tyukavin, N. A. Arseniev // Medicinskij alfavit [Medical Alphabet]. – 2021. – № 41. – P. 34–40. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40
5. Голованов С. А., Сивков А. В., Анохин Н. В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 4. – С. 86–92.
- Golovanov S. A. Hypercalciuria: principi differencial'noi diagnostiki [Hypercalciuria: principles of differential diagnosis] / S. A. Golovanov, A. V. Sivkov, N. V. Anohin // Experimental'naja i klinicheskaja urologija [Experimental and clinical urology]. – 2015. – № 4. – P. 86–92. (In Russ.).
6. Gheun-Ho Kim Renal mechanisms for hypercalciuria induced by metabolic acidosis // American Journal of Nephrology – 2022 – № 53. – P. 839–846 – DOI: <https://doi.org/10.1159/000528089>

Статья поступила / Received 25.03.24
Получена после рецензирования / Revised 15.04.24
Принята в печать / Accepted 15.09.24

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф., кафедры физиологии и патологии. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-код: 2255–5204, AuthorID: 1054258, ORCID: 0009-0009-6284-9206

Тюкавин Александр Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com. Scopus: 6603645369, WOS: 6699–2017

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии. E-mail: ars_nik@mail.ru

Янкина Ирина Валерьевна, студентка. E-mail: irina.yankina@spccpu.ru

Барыкина Александра Андреевна, студентка. E-mail: aleksandra.barykina@spccpu.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соломенников Александр Васильевич. E-mail: solomen33@mail.ru

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-code: 2255–5204, AuthorID: 1054258, ORCID: 0009-0009-6284-9206

Tyukavin Alexander I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com. Scopus: 6603645369, WOS: 6699–2017

Arseniev Nikolay A., PhD Bio Sci, associate professor at Dept of Physiology and Pathology. E-mail: ars_nik@mail.ru

Yankina Irina V., student. E-mail: irina.yankina@spccpu.ru

Barykina Alexandra A., student. E-mail: aleksandra.barykina@spccpu.ru

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solomennikov Alexander V. E-mail: aleksandra.barykina@spccpu.ru

Для цитирования: Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А., Янкина И. В., Барыкина А. А. Определение функциональных связей кальциурии и показателей кальциевого обмена плазмы. Медицинский алфавит. 2024; (20): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-46-50>

For citation: Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A., Yankina I. V., Barykina A. A. Determination of functional relationships between calciuria and plasma calcium metabolism indices. Medical alphabet. 2024; (20): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-46-50>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-20-50-58

Тропизм ВИЧ к хемокиновым корецепторам. Особенности определения, современное состояние

М. А. Мартынов, А. В. Семенов, Л. М. Батыргалиева, М. А. Левченко

ФБУН Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является значимой причиной смертности по всему миру, число людей с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации по данным на 2022 год составило 1 163 818 человек. Определение тропизма ВИЧ необходимо для назначения препаратов из группы ингибиторов проникновения, а также открывает новые возможности в прогнозировании и анализе ВИЧ-инфекции у пациента.

Цель. Представить описание и дать оценку современному состоянию методов определения тропизма ВИЧ, обобщить известную информацию о влиянии тропизма ВИЧ на течение заболевания, выявить актуальные вопросы, связанные с тропизмом ВИЧ и требующие решения.

Материалы и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных методам определения, распространенности и клиническому значению тропизма ВИЧ.

Результаты. Для эффективного назначения препаратов антагонистов CCR5 необходимо предварительное проведение анализа с целью установления тропизма ВИЧ генотипическими либо фенотипическими методами. Использование антагонистов CCR5 невозможно, если ВИЧ может использовать корецептор CXCR4. CXCR4 – тропизм ВИЧ связан с длительностью заболевания, снижением количества CD4 – клеток, СПИД, и является негативным прогностическим фактором. Мутации человека, затрагивающие корецепторы могут оказывать влияние на течение инфекции и восприимчивость к ВИЧ.

Заключение. Определение тропизма ВИЧ является полезным анализом, значение которого будет увеличиваться в связи разработкой новых препаратов из группы ингибиторов проникновения. Для увеличения доступности анализа на определение тропизма ВИЧ в Российской Федерации требуется создание генотипических тест-систем. Для создания собственных алгоритмов, применяемых при генотипическом анализе, а также лабораторного тестирования и разработки новых эффективных препаратов из группы ингибиторов проникновения требуется разработка фенотипической тест-системы. Малая изученность влияния других регионов гена env на тропизм ВИЧ, изучение тропизма ВИЧ к альтернативным корецепторам являются актуальными вопросами, которые требуют решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция, тропизм ВИЧ, CCR5, CXCR4, определение тропизма ВИЧ, V3-петля, ингибиторы проникновения, Маравирик.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Финансирование исследования осуществлялось за счёт субсидии на выполнение НИР (рег. номер в ЕГИСУ НИОКТР 121041500042–8) п. 1.2.1 отраслевой программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

HIV tropism to chemokine coreceptors. Features of the definition, the current state

M. A. Martynov, A. V. Semenov, L. M. Batyrgalieva, M. A. Levchenko

Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

HIV infection is a significant cause of death worldwide, the number of people with HIV infection in the Russian Federation as of 2022 amounted to 1163818 people. The determination of HIV tropism is necessary for the appointment of drugs from the group of penetration inhibitors, and also opens up new opportunities in the prediction and analysis of HIV infection in a patient.

Aim. To present a description and assess the current state of methods for determining HIV tropism, to summarize known information about the influence of HIV tropism on the course of the disease, to identify topical issues related to HIV tropism and requiring solutions.

Materials and methods. A review of domestic and foreign sources devoted to methods for determining the prevalence and clinical significance of HIV tropism was carried out.

Results. For the effective administration of CCR5 antagonist drugs, preliminary analysis is necessary to establish the tropism of HIV by genotypic or phenotypic methods. The use of CCR5 antagonists is not possible if HIV can use the CXCR4 coreceptor. CXCR4 – tropism of HIV is associated with the duration of the disease, a decrease in the number of CD4 cells, AIDS, and is a negative prognostic factor. Human mutations affecting coreceptors can affect the course of infection and susceptibility to HIV.

Conclusion. The determination of HIV tropism is a useful analysis, the importance of which will increase in connection with the development of new drugs from the group of penetration inhibitors. To increase the availability of HIV tropism analysis in the Russian Federation, the creation of genotypic test systems is required. To create proprietary algorithms used in genotypic analysis, as well as laboratory testing and development of new effective drugs from the group of penetration inhibitors, it is necessary to develop a phenotypic test system. The small study of the influence of other regions of the env gene on HIV tropism, the study of HIV tropism to alternative coreceptors are urgent issues that need to be addressed.

KEYWORDS: HIV infection, HIV tropism, CCR5, CXCR4, determination of HIV tropism, V3 loop, penetration inhibitors, Maraviroc.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The study was funded by a subsidy for the implementation of research work (registration number in the Unified State Information System for Accounting of Scientific Research, Experimental Design and Technological Work for Civil Purposes 121041500042–8) clause 1.2.1 of the industry program of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for 2021–2025 "Scientific Support for Epidemiological Surveillance and Sanitary Protection of the Territory of the Russian Federation. Creation of New Technologies, Means and Methods for Control and Prevention of Infectious and Parasitic Diseases".

Введение

Изучение свойств ВИЧ, в частности его тропизма, началось вскоре после его открытия в 1983 году. Первые данные, полученные при заражении клеточных культур ВИЧ, позволили поделить его на синцитийобразующий и несинцитийобразующий, при этом для первого был более выражен цитопатический эффект. Также, в конце 1980-х было известно, что основным рецептором необходимым для связывания ВИЧ с клеткой является CD4. Но дальнейшие исследования показали, что ВИЧ для проникновения в клетку необходим не только CD4. Так в 1990-х годах было доказано, что для проникновения ВИЧ в клетку необходим корецептор CCR5 или CXCR4. Штаммы ВИЧ, образующие синцитий, имели тропизм к CXCR4, а не образующие – к CCR5. Вместе с открытием тропизма ВИЧ произошло стремительное развитие методов его определения, начиная с использования нативного вируса и специальных клеточных культур, заканчивая методами, использующими рекомбинантные псевдовirusы, и секвенированием участка гена оболочки ВИЧ кодирующего V3 – петлю. Сродство ВИЧ к хемокиновым корецепторам, в частности CXCR4 и CCR5, является важным свойством, влияющим на течение заболевания, а также эффективность применения препаратов из группы ингибиторов проникновения – антагонистов CCR5, таких как маравирик. Тропизм коррелирует со многими показателями заболевания, такими как длительность инфицирования, количество CD4+ клеток [1]. Таким образом, определение тропизма ВИЧ является желательным и полезным в клинической практике исследованием.

Цель работы

Представить описание и дать оценку современному состоянию методов определения тропизма. Обобщить известную информацию о влиянии тропизма ВИЧ на течение заболевания. Выявить актуальные вопросы, связанные с тропизмом ВИЧ и требующие решения.

Виды и молекулярные основы тропизма

Тропизм вируса обозначает его способность инфицировать определенный вид клеток, что в первую очередь определяется их фенотипом. Вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) проникает в клетку-мишень и инфицирует ее путем взаимодействия его оболочечного гликопротеина gp120 с клеточным рецептором CD4 и корецептором: CCR5 или CXCR4 [2–5]. После связывания gp120 с CD4 происходят пространственные изменения, открывающие сайт для взаимодействия с корецептором. Дальнейшие изменения происходят с использованием корецептора и преимущественно gp41, что позволяет осуществить слияние клеточной мембраны и вириона с дальнейшим высвобождением его ядра в цитоплазму клетки. Тропизм ВИЧ к хемокиновым корецепторам зависит от структуры высоковариабельного участка V3 белка оболочки gp120. Штаммы ВИЧ подразделяются на CCR5-тропные, CXCR4-тропные и CCR5/CXCR4-тропные [6–8]. При этом CCR5-тропные штаммы доминируют на ранней стадии инфекции, а CXCR4-тропные появляются в ходе прогрессирования заболевания, в частности становятся широко распространены в стадии СПИД [9, 10]. Также имеются данные о неоднородности CCR5/

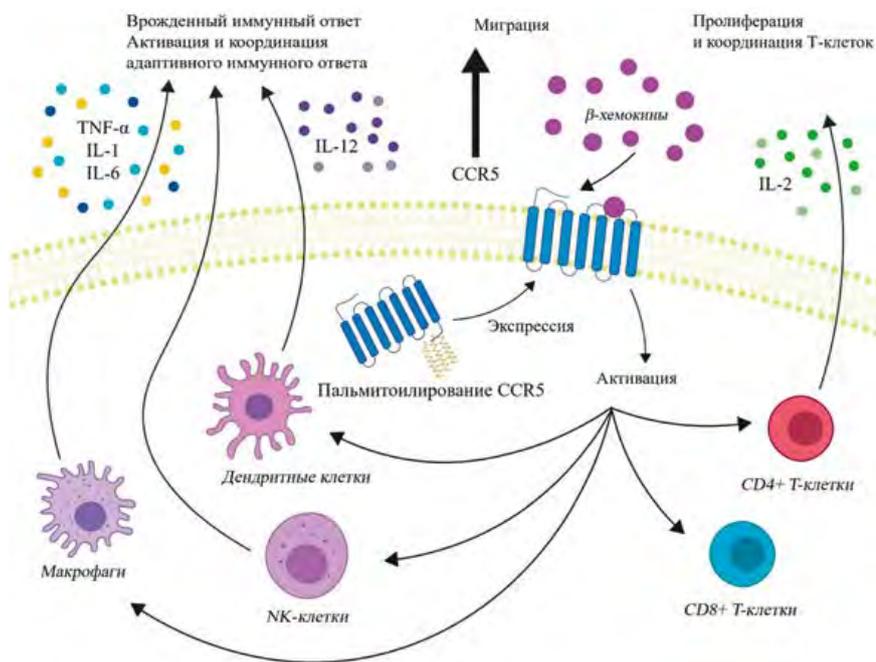


Рисунок 1. Роль и механизм функционирования корецептора CCR5

CXCR4-тропных штаммов. Они подразделяются на CCR5/CXCR4-тропные варианты с преимущественно CCR5-тропизмом и варианты, использующие преимущественно CXCR4 корецептор. Существуют данные о регионах, изменения в которых также могут влиять на тропизм вируса. В частности, регионы V1 и V2 также имеют подобные свойства и мутации в них могут изменять тропизм ВИЧ в сторону CXCR4-тропных вариантов [11–13]. Помимо CCR5/CXCR4, чья роль в репликации ВИЧ доказана *in vivo*, существуют также и другие корецепторы которые могут связываться с ВИЧ. Так для CCR1, CCR2b, CCR3, CCR8, CCR9, CX3CR1/V28, CXCR6/BONZO/STRL-33/, GPR1, /BOB/GPR15, APJ, RDC 1, ChemR23, рецептора лейкотриена B4 наблюдается взаимосвязь с репликацией вируса. Более подробное изучение возможных взаимодействий ВИЧ с корецепторами позволит глубже понять механизмы инфекции.

Влияние мутации CCR5- Δ 32 и других полиморфизмов на тропизм ВИЧ

CCR5 представляет собой интегральный мембранный белок, экспрессируемый на различных лейкоцитах, включая клетки моноцитарной линии. При экспрессии на лейкоцитах CCR5 служит рецептором воспалительных β -хемокинов, которые продуцируются почти всеми типами клеток во время инфекции или повреждения и реализуют передачу сигнала при помощи рецепторов, связанных с G-белком. Хемокиновыми лигандами CCR5 являются: MIP1 α /CCL3, MIP1 β /CCL4, RANTES/CCL5. CCR5 экспрессируется на клетках врожденного иммунного ответа (дендритных клетках и макрофагах) и клетках адаптивного иммунного ответа (B- и T-клетки). Связывание экспрессируемого CCR5 и хемокинов приводит к координированной миграции активированных лимфоцитов, секреции провоспалительных цитокинов и стимуляции клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа (рис. 1).

CCR5 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который участвует в активации и координации врожденного и адаптивного иммунного ответа. Пальмитоилирование нескольких остатков цистеина в С-концевом домене нацеливает CCR5 на липидные складки плазматической мембраны для участия во внеклеточной передаче сигналов. β -хемокины связываются с внеклеточными доменами CCR5, приводя к активации и дальнейшей передаче сигнала. Направленное движение клеток иммунной системы по градиенту концентраций (хемотаксис) к месту инфекции обусловлено экспрессией CCR5.

В дендритных клетках (IL-12) и макрофагах (TNF- α , IL-1 и IL-6) происходит CCR5-зависимая секреция провоспалительных цитокинов, которая активирует адаптивный иммунный ответ. Также в активированных CD4+ T-клетках происходит CCR5-зависимая секреция IL-2, которая в свою очередь индуцирует активацию и пролиферацию других: регуляторных, эффекторных и T-клеток памяти. CCR5 необходим для эффективного призыва клеток памяти и эффекторных CD8+ T-клеток к месту инфекции [14].

При наличии у пациента делеции CCR5 Δ 32 в гомозиготном варианте значительно снижается риск инфицирования ВИЧ. По данным исследования проведенного с участием 1252 ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов в Чикаго, ни у одного из них не встречался генотип Δ 32/ Δ 32. Тогда как 3,6% гомосексуалистов европеоидной расы не инфицированных ВИЧ были гомозиготными, что свидетельствует о высокой защитной роли этого генотипа против заражения ВИЧ-1 половым путем [15]. Для пациентов гетерозиготных по CCR5 Δ 32 была отмечена ограниченная защитная роль против прогрессирования заболевания, связанная с более медленным снижением иммунного статуса и меньшими значениями вирусной нагрузки. Однако даже наличие генотипа Δ 32/ Δ 32 не является гарантией полной невосприимчивости человека к ВИЧ, поскольку были идентифицированы инфицированные люди, обладающие этим генотипом [16, 17]. При этом прогрессирование инфекции и снижение CD4 клеток хоть и было замедленным в отсутствие терапии, у пациентов все равно развился СПИД и связанные с ним оппортунистические заболевания, что в дальнейшем привело к их гибели. Подобные случаи заболевания связаны с альтернативным тропизмом ВИЧ, в частности к CXCR4. Также данные о замедленном течении инфекции у лиц гомо- и гетерозиготных по CCR5 Δ 32, позднем проявлении симптомов и оппортунистических инфекций дают возможность предполагать об их роли суперраспространителей ВИЧ в популяции. Поскольку

такие люди могут дольше чувствовать себя здоровыми, не подавать признаков для проведения анализа на ВИЧ и сохранять при этом активную половую жизнь.

Также в отношении ВИЧ известны другие мутации и полиморфизмы, влияющие на течение заболевания. В частности, изучены мутации CCR2–64 и SDF1–3'А. Так сочетание генотипов CCR2 и SDF1 дикого типа (G/G + G/G) было выше среди неинфицированных партнеров (80,48%) в ВИЧ-серодискордантных парах по сравнению с инфицированными партнерами (60,97%) ($p=0,005$) [18]. Полученные данные позволяют предположить, что защита ВИЧ-отрицательного партнера в серодискордантной паре от заражения ВИЧ может быть обусловлена сочетанием генотипов дикого типа (G/G и G/G) генов CCR2 и SDF1.

Распространенность различных по тропизму штаммов ВИЧ

Исследование тропизма ВИЧ проводилось во многих странах и регионах. В первую очередь следует отметить большой разброс данных, получаемых из различных источников. Такие результаты во многом обусловлены высокой изменчивостью V3 региона, корреляцией с субтипами ВИЧ, а также неоднородностью выборок по критерию длительности инфекции. Поэтому данные, полученные из географических регионов, в которых циркулируют различные субтипы, будут отличаться. Так, есть исследования, в которых по одинаковой методике и в одной лаборатории производилось определение тропизма ВИЧ, принадлежащего к разным субтипам. В Гонконге сравнивали распространенность CXCR4 – тропных штаммов ВИЧ среди субтипов CRF01_AE и B. По данным исследования распространенность CXCR4 – тропных штаммов среди субтипа CRF01_AE составила 55,2%, а среди субтипа B – 25% [19]. Аналогичные данные, подтверждающие взаимосвязь тропизма ВИЧ с его субтипом, получены при проведении популяционных исследований в Восточной Африке, так распространенность CXCR4 – тропных штаммов среди субтипа D составила 66% против 0% у субтипа A1. Также следует отметить, что в подобных исследованиях необходимо сравнивать между собой группы, соотносящиеся по иммунному статусу и длительности инфицирования, поскольку в связи с высокой корреляцией тропизма ВИЧ с длительностью и стадией инфекции сравнение не однородных по этим признакам групп заведомо будет искажать результаты исследования. А в случае, если такие данные неизвестны, следует максимально увеличивать размер выборки для того, чтобы добиться в ней равномерного распределения по этим критериям.

На территории Российской Федерации (РФ) также проводились исследования тропизма ВИЧ, но при этом их количество было незначительным и затрагивало лишь некоторые регионы страны. Так единственное крупное

исследование ($n=687$) проведено в Москве, по данным которого у 64% обследованных был определен CCR5 – тропный штамм, у 25,2% CXCR4 – тропный штамм, у 10,8% тропизм ВИЧ определить не удалось [1]. При этом в регионах РФ было проведено небольшое исследование в Архангельской области ($n=76$), где распространенность CXCR4 – тропных штаммов ВИЧ составила 13,16% [20]. Также есть данные по двум исследованиям из соседних стран, Республики Беларусь и Казахстана. В Республике Беларусь ($n=97$) распространённость CXCR4 – тропных штаммов составила 36% [21]. В Казахстане ($n=150$) распространённость CXCR4 – тропных штаммов составила 4% [22]. Малое количество подобных исследований обуславливается наличием единственной дорогостоящей тест-системы в РФ и соседних странах, что требует создания новых, в частности внутренних тест-систем для проведения масштабных и доступных исследований в различных регионах на территории РФ.

Влияние тропизма ВИЧ на течение заболевания

In vivo ВИЧ инфицирует кровяные клетки, экспрессирующие CD4 и один из корецепторов, CCR5 или CXCR4. ВИЧ способен к инфицированию экспрессирующих CCR5 макрофагов и дендритных клеток в слизистых оболочках, которые ответственны за перенос вируса [23, 24]. В лимфатических узлах наличие вируса провоцирует иммунный ответ и активацию Т-клеток с приобретением ими фенотипа (CD4+RO+CCR5+), что лавинообразно увеличивает возможность вируса к репликации [25]. Пул активированных Т-клеток является основной фабрикой по производству вируса in vivo [26]. Также лимфоидная ткань является основным местом ранней репликации ВИЧ [27]. Эти факты объясняют почему ВИЧ в начале заболевания, особенно при передаче инфекции половым путем, имеет CCR5-тропизм. Однако наличие у ВИЧ тропизма к CXCR4 расширяет пул поражаемых им клеток, что в свою очередь приводит к ускоренной депопуляции CD4 клеток. Достоверно известно, что наличие CXCR4-тропного штамма связано с более быстрой прогрессией заболевания и снижением уровня CD4 клеток, в сравнении с исключительно CCR5-тропным [28]. Также у половины пациентов прогрессирование заболевания с бессимптомной инфекции до СПИД связано с приобретением ВИЧ CXCR4-тропизма [29]. Повышенная патогенность CXCR4-тропных штаммов обусловлена способностью вируса инфицировать клетки предшественники зрелых Т-лимфоцитов, что обусловлено большей плотностью на их поверхности CD4 рецепторов, которых требуется CXCR4-тропным штаммам больше, чем CCR5-тропным [30, 31]. Основные характеристики различных по тропизму штаммов ВИЧ приведены в *таблице 1*.

Таблица 1
Характеристика различных по тропизму штаммов ВИЧ

Характеристика	CCR5-ВИЧ	CXCR4-ВИЧ	CCR5/CXCR4-ВИЧ
Используемый корецептор	CCR5	CXCR4	CCR5/CXCR4
Поражаемые клетки	Макрофаги и Т-лимфоциты	Преимущественно Т-лимфоциты	Макрофаги и Т-лимфоциты
Цитопатический эффект	Слабый	Сильный	Сильный
Стадия заболевания	Ранняя	Поздняя	Поздняя
Образование синцития	Нет	Да	Да

Взаимосвязь с ингибиторами проникновения

Антиретровирусная терапия показывает высокую эффективность в подавлении вирусной нагрузки, однако из-за распространения резистентности ВИЧ к применяемым препаратам требуется постоянная разработка новых лекарственных средств. Первые попытки разработки препаратов из группы ингибиторов проникновения были связаны с рецептором CD4. Препарат представлял собой растворимую форму CD4, которая должна связывать все свободные gp120 циркулирующих вирусов, выступая тем самым конкурентным ингибитором для связывания с клеточным CD4. Несмотря на успехи в опытах с шимпанзе, где препарат препятствовал заражению ВИЧ, в клинических испытаниях его влияние с целью снижения вирусной нагрузки было незначительным. Из-за такой неудачи с препаратом, нацеленным на CD4, и открытием роли корецепторов CCR5/CXCR4 в инфекционном процессе, фокус в разработке новых препаратов был смещен на них. Надежда на разработку эффективных ингибиторов проникновения от ВИЧ-1 подкрепилась известиями о берлинском пациенте, страдавшем от ВИЧ-инфекции, которому была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в связи с лейкемией. Трансплантация привела к снижению вирусной нагрузки ВИЧ-1 до неопределяемого уровня [32]. Было выявлено, что это произошло из-за того, что у донора стволовых клеток присутствовала мутация CCR5Δ32 в гомозиготном состоянии. Эта делеция из 32 пар оснований в гене CCR5 приводит к изменению свойств корецептора таким образом, что связывание ВИЧ с ним становится невозможным. Другой человек с ВИЧ-1, Адам Кастильехо, лондонский пациент, перенес аналогичную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от гомозиготного донора CCR5Δ32. Через тридцать месяцев после перерыва в антиретровирусной терапии у лондонского пациента наблюдалась неопределяемая вирусная нагрузка во всем исследуемом материале. Были исследованы: лимфатические узлы, периферическая кровь, ткани кишечника, спинномозговая жидкость. Использование препаратов, в которых в качестве мишени выступает корецептор CCR5, с целью уменьшить или предотвратить связывание с ним ВИЧ, может позволить более эффективно проводить лечение инфекции, особенно в сочетании с другими подходами к борьбе с ВИЧ. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику новой группы препаратов-ингибиторов проникновения обусловила необходимость определения тропизма ВИЧ для их эффективного применения. На текущий момент единственный одобренный для терапии препарат маравирик способен эффективно аллостерически ингибировать связывание ВИЧ лишь с CCR5 корецептором, поэтому его назначение пациентам, инфицированным CXCR4-тропными штаммами невозможно [33]. В наши дни ведется разработка и клинические испытания ингибиторов проникновения, которые могли бы эффективно действовать и на CXCR4 тропные штаммы [34–36] rapid progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Однако по данным исследований такой подход не сможет полностью решить проблему резистентности к ингибиторам проникновения [37]. В популяции циркулируют CCR5-тропные штаммы резистентные к маравирику. Так выявлены

единичные изменения (13H, 16A, 20L, G15_P16INSA, N24_I25INSI и G18DEL) и паттерны мутаций (20F + 25D + 26V и G15_P16INSG + 25D), (11S + 26V, 18G + 22T, 19S + 26V, 20F + 21I) расположенные в области V3 петли у пациентов с неэффективностью маравирока и присутствии CCR5-тропного штамма. Среди них у 4L, 11R и/или 19S достоверно подтверждена вирусологическая неэффективность маравирока [38]. Следовательно, даже с появлением новых препаратов эффективных в отношении CXCR4-корецептора нельзя исключать возникновения резистентности, не связанной с тропизмом ВИЧ, но связанной с изменениями в структуре V3 региона. При этом мутации, приводящие к возникновению подобной резистентности, требуют более подробного изучения.

Методы определения тропизма

Принципиально существует два подхода к определению тропизма ВИЧ – генотипический и фенотипический [39]. Фенотипический метод, считающийся «золотым стандартом», основан на оценке взаимодействия нативных вирусов или рекомбинантных вирусных частиц с клетками, экспрессирующими CCR5-корецептор или CXCR4-корецептор. Чаще всего оценка поражения вирусом клеток осуществляется путем включения в геном вируса гена люциферазы, вследствие чего при проникновении вирусной частицы в клетку происходит свечение, которое и несет оценку взаимодействия с корецепторами. Исторически именно фенотипический метод анализа был первым в определении тропизма ВИЧ. Изучение начиналось с классических культуральных методов, так были разработаны и зарегистрированы несколько тест-систем, использующих различные клеточные линии: MT-2, Ghost, NP-2, U87, U373-MAGI [40]. Уже в конце 1980-х годов анализ MT-2 служил инструментом для определения и классификации штаммов ВИЧ на несинцитийиндуцирующие (NSI-вирусы) и вирусы, индуцирующие синцитий (SI-вирусы). На сегодняшний день несинцитийиндуцирующие вирусы известны как CCR5-тропные, а синцитийиндуцирующие как CXCR4 или CXCR4/CCR5 – тропные. Основным недостатком такого вида анализа является необходимость накопления вируса из стимулированных мононуклеарных клеток периферической крови пациента [41]. Такая манипуляция требует совместного культивирования клеток от ВИЧ-серонегативного донора, стимулированного антителами CD3/CD28 или фитогемагглютинином в присутствии IL-2 совместно с моноцитами периферической крови ВИЧ-инфицированного пациента. Такая методика очень трудоемка и требует наличия высокотехнологичных лабораторий, что ограничивает использование этого анализа в клинических целях. Поэтому дальнейшее распространение получили методы, использующие рекомбинантные вирусные частицы. В сравнении с традиционными культуральными анализами, которые используют нативные вирусы для инфицирования индикаторных клеточных линий, в рекомбинантных методиках происходит генерация псевдовирусов, которые имеют в своем составе цельный участок или часть гена оболочки ВИЧ (env), полученного от пациента [42–44]. На первом этапе происходит выделение РНК ВИЧ из крови пациента. Далее производят

обратную транскрипцию с целью получения кДНК гена env. кДНК амплифицируется, на выходе получают целевые участки или полноразмерный env. Полученные ампликоны представляют собой разнообразие env-последовательностей вирусной популяции пациента и затем транслоцируются в вектор экспрессии env. Вектор экспрессии генерирует белки env, соответствующие таковым у ВИЧ-1. В дополнение к конструированию вектора, экспрессирующего env, используется второй вектор, содержащий дефектный геном (не способный к репликации) с делецией в его env-области. При этом в клетке вектор экспрессии env отвечает за экспрессию вирусной оболочки, а второй вектор ответственен за генерацию вирусных частиц не способных к репликации. Таким образом, в процессе получения псевдовirusа оба вектора должны котрансфицироваться в клеточную линию с целью последующей генерации рекомбинантного вируса. Вектор содержащий дефектный геном ВИЧ производит вирусные частицы, которые в свою очередь используют белки оболочки ВИЧ пациента, произведенные вектором экспрессии, для завершения сборки псевдовirusа. Дальнейшая оценка происходит путем анализа взаимодействия псевдовirusа ВИЧ с клеточными линиями, экспрессирующими либо CCR5, либо CXCR4.

На *рисунке 2* приведена методика, используемая тест-системой для определения тропизма ВИЧ Trofile® (Monogram Biosciences, США), которая использует технологию псевдовirusов. Клетки HEK-293 котрансфицируют вектором экспрессии env, содержащим последовательность env, полученную из образцов пациентов, и геномным вектором ВИЧ, который содержит репортерный ген люциферазы. Полученные псевдовirusные частицы используются для инфицирования клеток U 87, экспрессирующих рецепторы CD4/CCR5 или CD4/CXCR4. Тропизм определяется путем оценки люциферазной активности инфицированных клеток.

На *рисунке 3* представлен метод, используемый при анализе с помощью тест-системы Phenoscript® (VIRalliance, Франция). В клеточной линии 293-T продуцируются

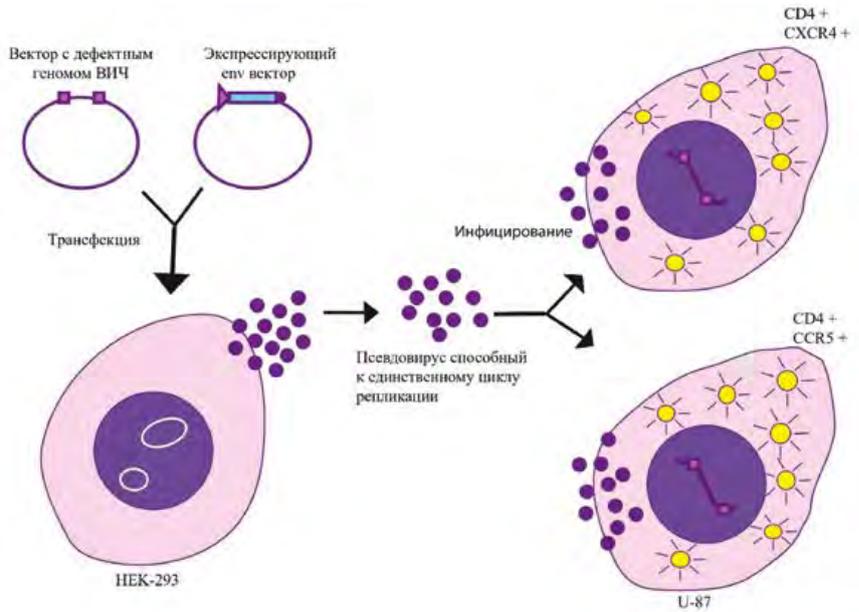


Рисунок 2. Принцип работы тест-системы Trofile® (Monogram Biosciences, США)

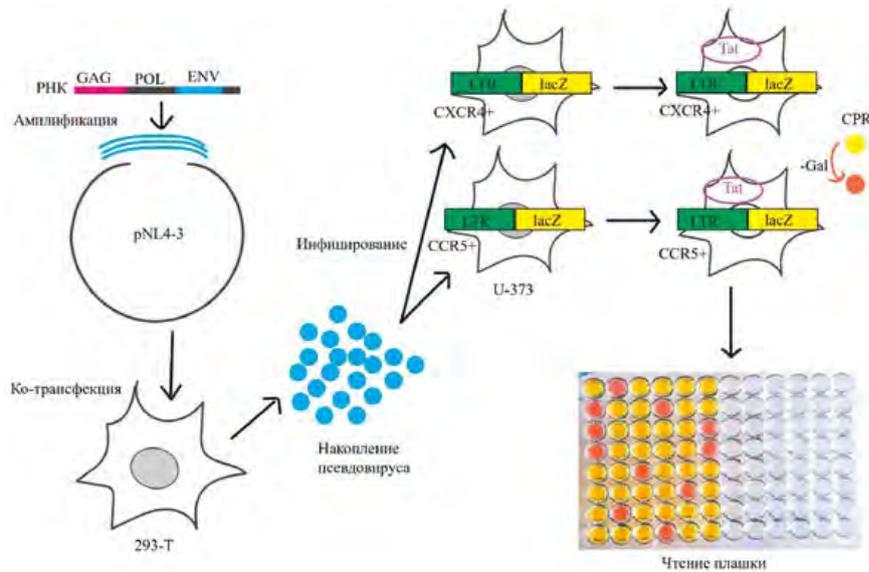


Рисунок 3. Принцип работы тест-системы Phenoscript® (VIRalliance, Франция)

рекомбинантные вирусные частицы, получаемые за счет гомологичной рекомбинации котрансфицированных конструкций: pNL4-3 (без гена env) и амплифицированная область env из образцов плазмы пациентов. Две разные индикаторные клеточные линии, U 373MG-CD4 содержащие LTR-lacZ и экспрессирующие CXCR4 или CCR5, подвергаются инфицированию рекомбинантными вирусными частицами. Количественная оценка проникновения псевдовirusа измеряется с помощью колориметрического анализа, основанного на способности гена Tat индуцировать экспрессию β-галактозидазы, которая в свою очередь катализирует реакцию гидролиза хромогенного субстрата.

Вторым подходом к определению тропизма ВИЧ является генотипический метод, основанный на секвенировании части генома вируса, ответственной за взаимодействие с корецепторами. Классически происходит секвенирование участка гена env, кодирующего высоко вариабельную V3-петлю белка gp120 [45–47]. На основании результатов секвенирования V3-петли при помощи различных алгоритмов, чаще всего с помощью сервиса geno2pheno, производится анализ последовательности и делается вывод о возможности использования вирусом того или иного корецептора.

A**1. General information**

Sequence identifier: No sequence identifier was provided.
 FASTA header: 1186_consensus
 Date: February 7, 2024
 Selected false positive rate: 10%
 Predicted V3-subtype: A or AG

2. Additional clinical parameters

No clinical parameters given.

3. Aligned V3 region

```
TGT ACA AGA CCC AAC AAC AAT ACA AGA AAA AGT ATA CAT ATA GGA CCA GGG AGA GCA TTT TAT ACA ACA GGA GAA ATA ATA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT
Consensus B: C T R P N N N T R K S I H I G P G R A F Y T T G E I I G D I R Q A H C
Query: C I R P G N N T R T S I H I G P G K A F Y A T G D V T G D I R K A H C
TGC ATC AGA CCT GGC AAC AAT ACA AGA ACA AGT ATA CAT ATA GGA CCA GGA AAA GCC TTC TAT GCG ACA GGT GAT GTA ACA GGG GAC ATA AGA AAA GCA CAT TGT
```

4. Predicted phenotype

[Help]

Model	Prediction	FPR	Remarks
Clonal	Clonal	25.3%	

This prediction is based on clonal training data and V3-sequences alone.

Б**1. General information**

Sequence identifier: No sequence identifier was provided.
 FASTA header: Mapped reads_consensus
 Date: February 7, 2024
 Selected false positive rate: 10%
 Predicted V3-subtype: A or AG

2. Additional clinical parameters

No clinical parameters given.

3. Aligned V3 region

```
TGT ACA AGA CCC AAC AAC AAT ACA AGA AAA AGT ATA CAT ATA GGA CCA GGG AGA GCA TTT TAT ACA ACA GGA GAA ATA ATA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT
Consensus B: C T R P N N N T R K S I H I G P G R A F Y T T G E I I G D I R Q A H C
Query: C I R P N N N T R T S I G I G P G R A F Y A T G A I T G D I R K A Y C
TGT ATT AGA CCT AAC AAC AAT ACA AGA ACA AGT ATA GGT ATA GGA CCA GGA GGG GCC TTC TAT GCA ACA GGT GCT ATA ACA GGG GAT ATA AGA AAA GCA TAT TGT
```

4. Predicted phenotype

[Help]

Model	Prediction	FPR	Remarks
Clonal	The CXCR4 coreceptor can be used. CCR5 antagonists like Maraviroc (brand: Selmetryl) should not be administered.	2.9%	

This prediction is based on clonal training data and V3-sequences alone.

Примечание: А – CCR5 – тропный; Б – CXCR4 – тропный.

Рисунок 4. Анализ нуклеотидной последовательности V3-петли с помощью алгоритма geno2pheno

Вверху рисунка 4 расположен результат анализа, определивший вирус как CCR5 – тропный (А), внизу – как CXCR4 – тропный (Б). В пункте 1 указываются данные об образце, дата, установленный FPR (в этом случае 10%)

и предсказанный алгоритмом субтип. В пункте 2 указываются введенные оператором клинические параметры, если они имеются. В пункте 3 программа выравнивает анализируемый V3 участок на референсную последовательность

НХВ2 и транслирует нуклеотидную последовательность в аминокислотную. В пункте 4 алгоритм выдает заключение о возможности или не возможности ВИЧ использовать CXCR4 – корецептор, при этом указывая рассчитанный FPR. Заключение делается относительно заданного порога FPR, если расчётный FPR ниже заданного порога, то вирус интерпретируется как использующий CXCR – 4 корецептор или же CXR4 – тропный.

Применение фенотипического метода ограничено высокими финансовыми затратами и проводится в небольшом числе лабораторий развитых стран. Поэтому в РФ и мире широкую популярность завоевал генотипический метод, поскольку не требует больших финансовых затрат и сложного лабораторного оборудования. Однако несмотря на его простоту и удобство, существует ряд недостатков, главным из которых является плохая детекция и оценка минорных субпопуляций вируса, так при существовании популяции, составляющей менее 10–20% от общего количества вирусных частиц в организме, её тропизм окажется незамеченным. Для борьбы с этим одни и те же образцы можно параллельно секвенировать несколько раз, а также использовать европейские рекомендации по выставлению порога ложноположительного результата (FPR) и придерживаться их [48–50]. Так в соответствии с рекомендациями FPR порог должен составлять 10% при наличии трех последовательностей и 20% при наличии одной или двух последовательностей. Последовательность должна быть получена не менее чем из двух прочтений, которые покрывают исследуемый участок. При этом всегда рекомендуется, если есть возможность, использовать три последовательности и FPR 10%.

Другим важным фактором, который может оказывать негативное влияние на интерпретацию результатов исследования, является то, что база последовательностей, используемых программой для анализа построена на основе субтипов В и С, распространённых в Европе, США, Африке, и может быть менее точной при работе с другими субтипами, в частности субтипом А, наиболее распространённым в РФ. Поэтому расширение существующей базы последовательностей или создание собственной является актуальной проблемой для стран, в которых не доминирует субтип В или С.

Заключение

Тропизм ВИЧ к корецепторам взаимосвязан с течением заболевания и снижением иммунного статуса пациента. Наличие CXCR4 – тропизма является негативным прогностическим фактором, коррелирующим с ускоренным развитием инфекции. При инфицировании CXCR4 – тропным вирусом невозможно эффективное назначение препаратов – нацеленных на CCR5 ингибиторов проникновения. Актуальными проблемами связанными с тропизмом ВИЧ являются: выявление минорных популяций при использовании генотипических методов определения (менее 10–20%), возможные неточности, связанные с алгоритмами *geno2pheno* при работе с субтипами, отличными от В и С, мутации резистентности, не влияющие на тропизм, но вызывающие неэффективность препаратов из группы ингибиторов проникновения, малая изученность влияния других регионов, а также возможность использования

ВИЧ альтернативных корецепторов. Актуальной задачей является разработка тест-систем для определения тропизма. Недорогой и доступной генотипической тест-системы для проведения более масштабных исследований на территории РФ. Также и тест-системы для фенотипического определения тропизма ВИЧ, которая необходима как для создания собственных алгоритмов, применяемых при генотипическом анализе, так и для лабораторного тестирования и разработки новых эффективных препаратов из группы ингибиторов проникновения.

Вклад авторов. Мартынов М. А. – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, работа с источниками литературы; Батыргалиева Л. М. – создание иллюстраций, редактирование рукописи; Левченко М. А. – создание иллюстраций, оформление рукописи; Семенов А. В. – критический пересмотр текста рукописи, участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contribution. Martynov M. A. – concept of the work, writing the manuscript, formulating conclusions, working with literary sources; Batyrgaliyeva L. M. – creation of illustrations, editing the manuscript; Levchenko M. A. – creation of illustrations, manuscript design; Semenov A. V. – critical revision of the manuscript text, participation in formulating conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication.

Список литературы / References

1. Лысенко Е. В., Лопатухин А. Э., Дмитриюкова М. Ю., Цыганова Г. М., Покровская А. В., Киреев Д. Е. и др. Характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека, циркулирующих на территории Российской Федерации, с различной тропностью к корецепторам в помощь практикующему врачу. *Инфекционные болезни: Новости Мнения Обучение*. 2015; 2 (11): 77–81.
2. Lysenko E. V., Lopatukhin A. E., Dmitriyukova M. Yu., Tsyganova G. M., Pokrovskaya A. V., Kireev D. E. et al. Characteristics of human immunodeficiency virus variants circulating in the Russian Federation with varying tropism for coreceptors to help the practicing physician. *Infektsionnye bolezni: Novosti Mneniya Obucheniye*. 2015; 2 (11): 77–81. (in Russ.).
3. Moeser M., Nielsen J. R., Joseph S. B. Macrophage Tropism in Pathogenic HIV-1 and SIV Infections. *Viruses*. 2020; 12 (10): 1077. DOI: 10.3390/v12101077
4. Yandrapally S., Mohareer K., Arekuti G., Vadankula G. R., Banerjee S. HIV co-receptor-tropism: cellular and molecular events behind the enigmatic co-receptor switching. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021; 47 (4): 499–516. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1902941
5. González-Arriagada W. A., García I. E., Martínez-Flores R., Morales-Pison S., Coletta R. D. Therapeutic Perspectives of HIV-Associated Chemokine Receptor (CCR5 and CXCR4) Antagonists in Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 24 (1): 478. DOI: 10.3390/ijms24010478
6. Aksak-Wąs B., Parczewski M. Genetic factors influencing HIV infection: a review. *HIV & AIDS Review*. 2023; 22 (1): 1–5. DOI: 10.5114/hivar.2022.121398
7. Murakami T., Ono A. HIV-1 entry: Duels between Env and host antiviral transmembrane proteins on the surface of virus particles. *Current Opinion in Virology*. 2021; 50: 59–68. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.07.005
8. Jena R., Vishwas S., Kumar R., Kaur J., Khurshed R., Gulati M. et al. Treatment strategies for HIV infection with emphasis on role of CRISPR/Cas9 gene: Success so far and road ahead. *European Journal of Pharmacology*. 2022; 931: 175173. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175173
9. Prokopovich A. K., Litvinova I. S., Zubkova A. E., Yudkin D. V. CXCR4 Is a Potential Target for Anti-HIV Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (2): 1187. DOI: 10.3390/ijms25021187
10. Mosier D. E. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation?. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2009; 4 (2): 125–130. DOI: 10.1097/COH.0b013e3283223d61
11. Chikere K., Chou T., Gory P. R., Lee B. Affinofile profiling: How efficiency of CD4/CCR5 usage impacts the biological and pathogenic phenotype of HIV. *Virology*. 2013; 435 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.virol.2012.09.043
12. Cho M. W., Lee M. K., Carney M. C., Berson J. F., Doms R. W., Martin M. A. Identification of Determinants on a Dualtropic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Envelope Glycoprotein That Confer Usage of CXCR4. *Journal of Virology*. 1998; 72 (3): 2509–2515. DOI: 10.1128/JVI.72.3.2509-2515.1998
13. Nabatov A. A., Pallakis G., Linnemann T., Kliphuis A., Chalaby M. I., Paxton W. A. Intrapatient Alterations in the Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp120 V1V2 and V3 Regions Differentially Modulate Coreceptor Usage, Virus Inhibition by CC/CXC Chemokines, Soluble CD4, and the b12 and 2G12 Monoclonal Antibodies. *Journal of Virology*. 2004; 78 (1): 524–530. DOI: 10.1128/JVI.78.1.524-530.2004
14. Swenson L. C., Mo T., Dong W. W., Zhong X., Woods C. K., Jensen M. A. et al. Deep Sequencing to Infer HIV-1 Co-Receptor Usage: Application to Three Clinical Trials of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 203 (2): 237–245. DOI: 10.1093/infdis/jiq030
15. Mohamed H., Gurrola T., Berman R., Collins M., Sariyer I. K., Nonnemacher M. R. et al. Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. *Frontiers in Immunology*. 2022; 12: 816515. DOI: 10.3389/fimmu.2021.816515
16. Paxton W. HIV-1 infectability of CD4+ lymphocytes with relation to $\tilde{2}$ -chemokines and the CCR5 coreceptor. *Immunology Letters*. 1999; 66 (1–3): 71–75. DOI: 10.1016/S0165-2478(98)00154-0
17. O'Brien T. R., Winkler C., Dean M., Nelson J. A., Carrington M., Michael N. L. et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5–32. *The Lancet*. 1997; 349 (9060): 1219. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)24017-1
18. Theodorou I., Meyer L. HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5Delta32. *The Lancet*. 1997; 349 (9060): 1219–1220. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)24017-1

18. Nkenfou C.N., Tchakouté C., Nkenfou-Tchinda C.N., Ngoufack M.N., Yatchou L.G., Elong E. et al. Protective Effect of the Combination of Wild-Type Genotypes (G/G and G/G) of CCR2-64V and SDF1-3A' Genes in Serodiscordant Couples in Yaounde-Cameroon. *Current HIV Research*. 2021; 19 (4): 342–351. DOI: 10.21774/1570162X1966621041211143
19. To S.W., Chen J.H., Wong K.H., Chan K.C., Chen Z., Yam W.C. Determination of the High Prevalence of Dual/Mixed- or X4-Tropism Among HIV Type 1 CRF01_AE in Hong Kong by Genotyping and Phenotyping Methods. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013; 29 (8): 1123–1128. DOI: 10.1089/aid.2013.0067
20. Останкова Ю. В., Давыденко В. С., Шемелев А. Н., Зуева Е. Б., Виrolayнен П. А. Определение тропизма ВИЧ у лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; (3): 120–128.
21. Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Virolaynen P.A. Determination of HIV Tropism in Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Arkhangelsk Region. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2022; (3): 120–128. (In Russ.)
22. Токунова И. О., Матиевская Н. В. Клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 3 (55): 75–78.
23. Tokunova I. O., Matievskaya N. V. Clinical and laboratory features of HIV-infection depending on viral tropism. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 3 (55): 75–78. (In Russ.)
24. Дзисюк Н. В., Нугманова Ж. С., Ахметова Г. М., Ковтуненко Н. Г., Тажигаева Г. Х., Байсеркин Б. С. Оценка r5-тропных ВИЧ-1 и уровня резистентности ВИЧ-1 к ингибиторам слияния у АЛЖВ. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018; (2): 36–39.
25. Dzisyuk N.V., Nugmanova Zh.S., Akhmetova G.M., Kovtunenno N.G., Tazhibayeva G. Kh., Baysarkin B. S. Evaluation of r5-tropic HIV-1 and HIV-1 resistance to fusion inhibitors in PLHIV. *Vestnik Kazakhskogo Nacional'noy meditsinskogo universiteta*. 2018; (2): 36–39. (In Russ.)
26. Hendricks C.M., Cordeiro T., Gomes A.P., Stevenson M. The Interplay of HIV-1 and Macrophages in Viral Persistence. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 646447. DOI: 10.3389/fmicb.2021.646447
27. Veenhuis R. T., Abreu C.M., Costa P. A., Ferreira E. A., Ratliff J., Pohlenz L. et al. Monocyte-derived macrophages contain persistent latent HIV reservoirs. *Nature Microbiology*. 2023; 8 (5): 833–844. DOI: 10.1038/s41564-023-01349-3
28. Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R.L. et al. In Vivo Activation of Antigen-Specific CD4 T Cells. *Annual Review of Immunology*. 2001; 19 (1): 23–45. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.23
29. Zhang Z.Q., Schuler T., Zupancic M., Wietgrefe S., Staskus K. A., Reimann K. A. et al. Sexual Transmission and Propagation of HIV and HIV in Resting and Activated CD4 + T Cells. *Science*. 1999; 286 (5443): 1353–1357. DOI: 10.1126/science.286.5443.1353
30. Veazey R.S., DeMaria M., Chalfoux L.V., Shvetz D.E., Pauley D.R., Knight H.L. et al. Gastrointestinal Tract as a Major Site of CD4 + T Cell Depletion and Viral Replication in SIV Infection. *Science*. 1998; 280 (5362): 427–431. DOI: 10.1126/science.280.5362.427
31. Abisi H.K., Otieno L.E., Irungu E., Onyambu F.G., Chepchirchir A., Anzala O. et al. Net charge and position 22 of the V3 loop are associated with HIV-1 tropism in recently infected female sex workers in Nairobi, Kenya. *Medicine*. 2022; 101 (49): e32024. DOI: 10.1097/MD.00000000000032024
32. Pérez-Olmeda M., Alami J. Determination of HIV tropism and its use in the clinical practice. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013; 11 (12): 1291–1302. DOI: 10.1586/14787210.2013.852469
33. Malkevitch N., McDermott D.H., Yi Y., Grivel J.C., Schols D., De Clercq E. et al. Coreceptor Choice and T Cell Depletion by R5, X4, and R5X4 HIV-1 Variants in CCR5-Deficient (CCR5Δ32) and Normal Human Lymphoid Tissue. *Virology*. 2001; 281 (2): 239–247. DOI: 10.1006/viro.2000.0807
34. Hazenberg M.D., Otto S.A., Hamann D., Roos M.T., Schuitmaker H., de Boer R.J. et al. Depletion of naive CD4 T cells by CXCR4-using HIV-1 variants occurs mainly through increased T-cell death and activation. *Aids*. 2003; 17 (10): 1419–1424. DOI: 10.1097/00002030-200307040-00001
35. Hüfner G., Nowak D., Mossner M., Ganepola S., Müßig A., Allers K. et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360 (7): 692–698. DOI: 10.1056/NEJMoA0802905
36. Dorr P., Westby M., Dobbs S., Griffin P., Irvine B., Macartney M. et al. Maraviroc (UK-427,857), a Potent, Orally Bioavailable, and Selective Small-Molecule Inhibitor of Chemokine Receptor CCR5 with Broad-Spectrum Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49 (11): 4721–4732. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4721-4732.2005
37. Zhang C., Zhu R., Cao Q., Yang X., Huang Z., An J. Discoveries and developments of CXCR4-targeted HIV-1 entry inhibitors. *Experimental Biology and Medicine*. 2020; 245 (5): 477–85. DOI: 10.1177/15353702200901498
38. Xiao T., Cai Y., Chen B. HIV-1 Entry and Membrane Fusion Inhibitors. *Viruses*. 2021; 13 (5): 735. DOI: 10.3390/v13050735
39. Mirza M. U., Saadabadi A., Vanmeer M., Salo-Ahen O.M.H., Abdullah I., Claes S. et al. Discovery of HIV entry inhibitors via a hybrid CXCR4 and CCR5 receptor pharmacophore-based virtual screening approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 155: 105537. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105537
40. Seclen E., Gonzalez M.delM., Lapaz M., Rodriguez C., del Romero J., Aguilera A. et al. Primary resistance to maraviroc in a large set of R5-V3 viral sequences from HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65 (12): 2502–2504. DOI: 10.1093/jac/ckq381
41. Lewis M.E., Simpson P., Mori J., Jubb B., Sullivan J., McFadyen L. et al. V3-Loop genotypes do not predict maraviroc susceptibility of CCR5-tropic virus or clinical response through week 48 in HIV-1-infected, treatment-experienced persons receiving optimized background regimens. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2021; 29: 20402066211030380. DOI: 10.1177/20402066211030380
42. Лопатухин А. Э., Киреев Д. Е., Поляков А. Н., Букин Е. К., Кувяда Д. А., Шипулин Г. А. Первый опыт применения стандартизированной генотипической методики определения тропизма ВИЧ. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (6): 46–8.
43. Lopatukhin A. E., Kireev D. E., Polyakov A. N., Bukin E. K., Kuevda D. A., Shipulin G. A. The first experience of application of standardized genotype technique of identification of HIV-tropism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (6): 46–8. (In Russ.)
44. Braun P., Wiesmann F. Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals. *European journal of medical research*. 2007; 12 (9): 463–472.
45. Louder M.K., Masciola J.R. Determination of syncytium-inducing phenotype of primary HIV-1 isolates using MT-2 cells. *Methods in Molecular Medicine*. 1999; 17: 23–27. DOI: 10.1385/0-89603-369-4:23
46. Udicate G.P., Barabona G., Kamori D., Mahiti M., Tan T.S., Ozono S. et al. Phenotypic and Genotypic Co-receptor Tropism Testing in HIV-1 Epidemic Region of Tanzania Where Multiple Non-B Subtypes Co-circulate. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 703041. DOI: 10.3389/fmicb.2021.703041
47. Rudometova N. B., Shcherbakova N. S., Shcherbakov D. N., Taranov O. S., Zaitsev B. N., Karpenko L. I. Construction and Characterization of HIV-1 env-Pseudoviruses of the Recombinant Form CRF63_02A and Subtype A6. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 172 (6): 729–733. DOI: 10.1007/s10517-022-05466-7
48. Ko D., McLaughlin S., Deng W., Mullins J.I., Dragavon J., Harb S. et al. Development and Validation of a Genotypic Assay to Quantify CXCR4- and CCR5-Tropic Human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1) Populations and a Comparison to Trofile®. *Viruses*. 2024; 16 (4): 510. DOI: 10.3390/v16040510
49. Behrens N.E., Love M., Bandalamuri M., Bernhardt D., Wertheimer A., Klotz S.A. et al. Characterization of HIV-1 Envelope V3 Region Sequences from Virologically Controlled HIV-Infected Older Patients on Long Term Antiretroviral Therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021; 37 (3): 233–245. DOI: 10.1089/aid.2020.0139
50. Hu X., Feng Y., Li K., Yu Y., Rashid A., Xing H. et al. Unique profile of predominant CCR5-tropic in CRF07_BC HIV-1 infections and discovery of an unusual CXCR4-tropic strain. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 91806. DOI: 10.3389/fimmu.2022.91806
51. Ghasabi F., Hashempour A., Khodadad N., Akbarinia S., Heydari M., Foroozanfar Z. HIV co-receptor tropism usage: first report from the Iranian patients. *Future Virology*. 2023; 18 (14): 955–969. DOI: 10.2217/fvi-2023-0034
52. Vandekerckhove L., Wensing A., Kaiser R., Brun-Vézinet F., Clotet B., De Luca A. et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011; 11 (5): 394–407. DOI: 10.1016/S1473-3099 (10) 70319-4
53. Peng X., Xu Y., Huang Y., Zhu B. Intrapatient Evolutionary Dynamics in an Individual Infected with HIV-1 CRF01_AE Who Experienced Periods of Treatment Failure. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021; 37 (2): 139–146. DOI: 10.1089/aid.2020.0213
54. Kotokwe K., Moyo S., Zahralban-Steale M., Holme M.P., Melamu P., Koofhethile C.K. et al. Predilection of Coreceptor Tropism in HIV-1 Subtype C in Botswana. *Viruses*. 2023; 15 (2): 403. DOI: 10.3390/v15020403

Статья поступила / Received 29.07.24

Получена после рецензирования / Revised 10.08.24

Принята в печать / Accepted 15.09.24

Сведения об авторах

Мартынов Михаил Алексеевич, врач клинической лабораторной диагностики арбитражной лаборатории диагностики ВИЧ и оппортунистических инфекций УОЦС. E-mail: martynov_ma@nivirov.ru. ORCID: 0009-0004-3039-9830

Семенов Александр Владимирович, д.б.н., директор. E-mail: semenov_av@nivirov.ru. ORCID: 0000-0003-3223-8219

Батыргалиева Лиана Маратовна, лаборант арбитражной лаборатории диагностики ВИЧ и оппортунистических инфекций УОЦС. E-mail: l.m.batyrgaliev@gmail.com. ORCID: 0009-0004-4330-6429

Левченко Маргарита Александровна, лаборант арбитражной лаборатории диагностики ВИЧ и оппортунистических инфекций УОЦС. E-mail: m.a.levchenko@gmail.com. ORCID: 0009-0008-8673-9207ФБУН

Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Мартынов Михаил Алексеевич. E-mail: martynov_ma@nivirov.ru

About authors

Martynov Mikhail A., Dr Bio Sci, diagnostics at the Arbitration Laboratory for the Diagnostics of HIV and Opportunistic Infections of the Educational Center for the Treatment of HIV and Opportunistic Infections of Ural District Center for the Prevention and Control of AIDS. E-mail: martynov_ma@nivirov.ru. ORCID: 0009-0004-3039-9830

Semenov Alexander V., Dr Bio Sci, director. E-mail: semenov_av@nivirov.ru. ORCID: 0000-0003-3223-8219

Batyrgaliev Liana M., laboratory assistant at the Arbitration Laboratory for the Diagnostics of HIV and Opportunistic Infections of the Educational Center for the Diagnostics of HIV and Opportunistic Infections of Ural District Center for the Prevention and Control of AIDS. E-mail: l.m.batyrgaliev@gmail.com. ORCID: 0009-0004-4330-6429

Levchenko Margarita A., laboratory assistant at the Arbitration Laboratory for the Diagnostics of HIV and Opportunistic Infections of the Regional Educational Institution of Ural District Center for the Prevention and Control of AIDS. E-mail: m.a.levchenko@gmail.com. ORCID: 0009-0008-8673-9207

Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Ekaterinburg, Russia

Corresponding author: Martynov Mikhail A. E-mail: martynov_ma@nivirov.ru

Для цитирования: Мартынов М. А., Семенов А. В., Батыргалиева Л. М., Левченко М. А. Тропизм ВИЧ к хемокинным корецепторам. Особенности определения, современное состояние. *Медицинский алфавит*. 2024; (20): 50–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-50-58>

For citation: Martynov M. A., Semenov A. V., Batyrgaliev L. M., Levchenko M. A. HIV tropism to chemokine coreceptors. Features of the definition, the current state. *Medical alphabet*. 2024; (20): 50–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-50-58>

