

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Давыденко В. С. ¹,

Останкова Ю. В. ¹,

Щемелев А. Н. ¹,

Серикова Е. Н. ¹,

Тотолян А. А. ^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург, Россия.

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

**HIV PROTEIN PROFILE CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH
FIRST-TIME DETECTED INFECTION**

Davydenko V. S. ^a,

Ostankova Yu. V. ^a,

Shchemelev A. N. ^a,

Serikova E. N. ^a,

Totolian A. A. ^{a, b}

^a Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia.

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia.

Резюме

Эпидемия ВИЧ-инфекции остается одной из крупнейших в мире. Для диагностики данного заболевания разработан большой ряд методик, однако наиболее распространенным методом остается Вестерн-блот. Данный метод, основанный на определении специфических вирусных белков, позволяет оценить протекающие вирусные процессы. Несмотря на дискуссии относительно критериев положительного результата и выбора минимального набора вирусных белков для достоверной интерпретации полученных результатов, количество исследований белковых профилей ВИЧ-пациентов различных групп остается недостаточным, особенно в контексте Российской Федерации. Цель работы заключалась в оценке частот встречаемости вирусных белков ВИЧ у группы пациентов с впервые выявленной инфекцией. Материалом служили 2566 образцов сыворотки крови, поступивших от лиц с впервые выявленной инфекцией, для референсного анализа на ВИЧ. Осуществляли анализ методами ИФА и ИХЛА с последующим иммуно-блоттингом. В дальнейшем для оценки жизненного цикла вируса и преобладания его отдельных стадий анализировали следующие вирусные белки: gp160, gp120, gp41, p55, p40, p24, p17, p66, p51, p31. Референсным белком для сравнения был выбран gp110/120 в связи с наименьшей частотой встречаемости среди группы продуктов гена env – 96,06%. Обнаружена достоверно сниженная частота встречаемости следующих белков различных групп: группы GAG – p55 (80,91%), p40 (72,14%), нуклеокапсида p18/17 (67,37%); группы POL – p68/66 (89,57%), p52/51 (81,91%), p34/31 (86,02%). Показаны достоверные отличия частот вирусных белков между возрастными группами, в том числе в зависимости от пола. Представлены гипотезы, интерпретирующие полученные данные. Сопоставление профиля антител к вирусным белкам с течением инфекционного процесса и состоянием пациента, позволит обнаружить закономерности и принимать необходимые меры по оперативной диагностике с расширенными результатами, такими как срок инфицирования, вирусная нагрузка и тяжесть течения.

Ключевые слова: Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Вестерн-блот, белковый профиль, частоты встречаемости профиля, *env*, *pol*, *gag*.

Abstract

The HIV-infection continues to be one of the most large-scale epidemics worldwide. Many techniques have been developed to detect this disease, but the Western blot based on the identification of specific viral proteins remains the most commonly used method that allows to monitor ongoing viral processes. Despite discussions regarding the criteria for a positive test assessment and selection of a minimum number of viral proteins to reliably interpret the data, a very few studies on the protein profiles in HIV-infected patients, particularly in the Russian Federation are available. The aim of this study was to assess the prevalence of HIV viral proteins in a group of people with newly diagnosed infections analyzing 2,566 blood samples from individuals with newly diagnosed HIV infection for reference testing. The samples were assessed using ELISA and IHL techniques, followed by western blotting. Subsequently, the following viral proteins were analyzed to assess HIV life cycle and the predominance of its different stages: gp160, gp120, gp41, p55, p40, p24, p17, p66, p51, and p31. For comparison, gp110/120 was chosen as the reference protein due to its lowest prevalence frequency among all env gene products comprising 96.06%. A significantly reduced prevalence frequency was found for several protein groups: GAG - p55 (80.91%), p40 (72,14%), nucleocapsid p18/17 (67,37%); POL proteins – p68/66 (89,57%), p52/51 (81,91%), p34/31 (86,02%). Significant differences in frequency of viral proteins between age and sex groups are shown. Hypotheses explaining the obtained data are presented. By aligning anti-viral protein antibody profile with the course of the infection and patient's condition, it will be possible to identify patterns and take necessary measures for early diagnostics with extended results, such as duration of the infection, viral load, and disease severity.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), Western blot, protein profile, profile frequencies, *env*, *pol*, *gag*.

2 1 Введение

3 Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), как и инфекция им
4 вызываемая, остается важнейшей проблемой современного человечества, над
5 поиском решения которой бьется множество людей в медицинских и
6 биологических сферах. По данным на 2022 год в мире насчитывалось от 33,1
7 миллиона до 45,7 миллионов человек с диагнозом ВИЧ-инфекция, среди
8 которых число новых случаев заражения составило около 1,3 миллиона
9 [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Распространенность инфекции в
10 разных регионах мира неравномерна, наибольшая представленность
11 наблюдается в странах Африки. При этом в высокоэндемичных регионах
12 встречаемость ВИЧ в группах риска может оказаться ниже, чем среди условно
13 здоровых лиц или в ключевых группах населения, что связано с социально-
14 культурным взаимопроникновением этих групп. Так, например, в Гвинейской
15 Республике РНК ВИЧ выявили у 4,05% медицинских работников [0] и у
16 11,11% условно здоровых беременных женщин [Ошибка! Источник ссылки
17 не найден.].

18 По данным государственного доклада на 2022 год в Российской
19 Федерации показатель заболеваемости ВИЧ-инфекции составил 43,29 на 100
20 тысяч населения, но в отдельных регионах, таких как Красноярский край,
21 данный показатель был вдвое выше [0]. Особенно высока распространенность
22 ВИЧ в группах риска. Так, например, частота РНК вируса у лиц из
23 пенитенциарных учреждений составляет 23,19% [0]. И, хотя по статистике за
24 последние 2 года показано сокращение новых случаев инфицирования,
25 исследователи связывают данное понижение с сократившимся объемом
26 обследований со стороны медицинских работников и сниженной
27 обращаемостью пациентов в период коронавирусной инфекции COVID-19 [0].
28 Оценка истинного числа инфицированных в Российской Федерации
29 затруднена рядом причин, во многом взаимосвязанных. Среди них - угроза
30 распространения ВИЧ не рассматривается как непосредственная, в лучшем
31 случае воспринимается как потенциальная; основным источником

32 информации служат сведения, почерпнутые из СМИ, формирующие
33 общественное мнение и не являющиеся четко сформулированными и
34 устоявшимися; существующие программы, связанные с ВИЧ, носят
35 спорадический и эпизодический характер: периодическая диспансеризации с
36 необязательной сдачей тестов на ВИЧ [**Ошибка! Источник ссылки не
37 найден.**]. В последнее время пристальное внимание уделяется проблеме
38 лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам антиретровирусной терапии и
39 растущей распространенности фармакорезистентных штаммов. У 72,05% лиц
40 с ВИЧ-инфекцией, направленных для диагностического уточнения статуса
41 лекарственной устойчивости из СЗФО, наблюдалась минимум одна значимая
42 мутация лекарственной устойчивости [0].

43 ВИЧ представляет собой РНК-содержащий вирус, геном которого
44 кодирует по крайней мере 15 белков, осуществляющих структурные,
45 ферментативную и регуляторные функции [0]. Жизненный цикл ВИЧ можно
46 разделить на 11 стадий с участием отдельных вирусных белков –
47 проникновение вируса в клетку с непосредственным участием белков gp120 и
48 gp41, кодируемых геном *env*, который также ответственен за тропизм ВИЧ [0];
49 этап обратной транскрипции, реализуемый вирусным ферментом обратной
50 транскриптазой, сформированным белками p68/66 и p52/51; этапы вскрытия
51 оболочки и проникновения в ядро с участием вирусного белка p24; интеграция
52 провируса в ДНК клетки посредством интегразы, формируемой белком p31;
53 транскрипция ДНК в РНК, в которой значительную роль играют продукты
54 вирусного гена *tat*; экспорт РНК продуктами гена *rev*; трансляция; сборка
55 вирусных частиц и их высвобождение из клетки продуктами гена *gag*;
56 «созревание» вирусных частиц (p10, p6) [0,0]. Преобладание или отсутствие
57 тех или иных белков дает информацию о протекании/преобладании отдельных
58 стадий развития вируса. Отсутствие или дефект какого-либо вирусного белка
59 существенно сказывается на формировании новых вирусных частиц. Так,
60 например, последовательности GagPol, лишенные области, кодирующей белок
61 p6, могут быть включены в нуклеотидные последовательности созревающих

62 частиц ВИЧ, но в дальнейшем отсутствие белка р6 негативно влияет на
63 димеризацию протеазы, таким образом нарушая созревание вирусных частиц
64 [0].

65 В свою очередь, концентрации антител к некоторым вирусным белкам
66 могут рассматриваться как маркеры протекания инфекции. MacManus с
67 соавторами показали, что количественные уровни анти-gp41 и анти-gp160
68 способны служить быстрым и недорогим инструментом для скрининга низких
69 уровней РНК ВИЧ в периферической крови у детей с вирусной супрессией,
70 когда количество РНК ВИЧ оценивается менее 10 копий или менее 100 копий
71 на мл [0,0]. Оценка частот встречаемости вирусных белков в различных
72 группах, в том числе среди лиц с впервые выявленной инфекцией, пациентов
73 с вирусологической эффективностью и неэффективностью АРТ, с активно
74 развивающимся заболеванием, позволит расширить понимание патогенеза
75 ВИЧ-инфекции. К сожалению, наблюдение пациентов с момента заражения
76 затруднено, что сужает возможности изучения динамики профиля вирусных
77 белков и других показателей и существенно снижает прогресс исследований
78 ВИЧ. Малочисленность публикаций, в которых анализировали частоты
79 встречаемости вирусных белков в больших выборках с рассмотрением
80 профиля антител к вирусным белкам, свидетельствует о недостаточной
81 проработанности указанного направления.

82 **Цель**

83 Цель работы заключалась в оценке частот встречаемости вирусных
84 белков ВИЧ у группы пациентов с впервые выявленной инфекцией.

85 **2 Материалы и методы**

86 В ходе работы была проанализирована выборка из 2566 образца
87 сыворотки крови, поступивших для референсного анализа на ВИЧ-инфекцию
88 в лабораторию иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального
89 бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-
90 исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.
91 Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

92 потребителей и благополучия человека. На проведение данного
93 исследования было получено согласие локального Этического комитета
94 ФБУН НИИЭМ имени Пастера. Все обследованные дали письменное
95 информированное согласие на участие в исследовании. Критериями
96 включения являлись: положительный/неопределенный результат при
97 первичном выявлении Аг/Ат ВИЧ методами иммуноферментного (ИФА)
98 и/или иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) анализа, корректность
99 анамнестических данных пациента. Дополнительно в работу включали
100 образцы, в которых анкетные данные поданы анонимно, но имеют
101 вышеуказанные параметры. Критерием исключения считался отрицательный
102 результат при первичном выявлении Аг/Ат ВИЧ методами ИФА и/или ИХЛА.
103 В рамках исследования сыворотки крови определяли наличие Аг/Ат методами
104 ИФА с использованием диагностических наборов «ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ» и
105 «МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ» («Диагностические системы», Российская
106 Федерация) и ИХЛА «HIV Ag/Ab Combo» («Abbott Laboratories», Germany).
107 Таким образом, для оценки жизненного цикла вируса и преобладания его
108 отдельных стадий, были выбраны следующие вирусные белки: gp160, gp120,
109 gp41, p55, p40, p24, p17, p66, p51, p31. Выявление антител к индивидуальным
110 белкам ВИЧ осуществляли методом Вестерн-блот, применяя набор реагентов
111 «NEW BLOT BIORAD» (Bio-Rad Laboratories, USA), согласно инструкции
112 производителя. Дизайн эксперимента и отбора образцов представлен на
113 рисунке 1.

114 Статистический анализ осуществляли с использованием программного
115 обеспечения Microsoft Excel и GraphPad Prism 10.2. При оценке
116 статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера-
117 Пирсона. Оценку достоверности различий выборок проводили с
118 использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова (к_рК-
119 С) при $p < 0,05$. Результаты представлены с указанием 95% доверительного
120 интервала (95% ДИ). Сравнение частот встречаемости вирусных белков
121 проводили относительно белка группы *env* с наименьшей частотой

122 встречаемости для повышения достоверности определенных различий. Для
123 оценки уровня достоверности различий между возрастными группами по
124 параметру наличия/отсутствия специфического конгломерата вирусных белков
125 использовали z- и t-тесты с уровнем достоверности 95%. Выбор между двумя
126 тестами зависел от размера выборки и проводился автоматически
127 программным обеспечением GraphPad Prism 10.2 и веб-ресурсом «Z Score
128 Calculator for 2 Population Proportions»
129 (<https://www.socscistatistics.com/tests/ztest/default2.aspx>)

130 В ходе анализа выборки среди тех, у кого пол известен, доля мужчин
131 составила 826 (54,77%), в то время как женщин – 682 (45,23%). Средний
132 возраст обследуемой группы оценен в 36,14 года. Возраст пациентов в
133 исследованной группе варьировал от 3х месяцев до 92 лет.

134 Для анализа возможной взаимосвязи возраста и частоты встречаемости
135 вирусных белков пациенты были разделены на следующие возрастные
136 группы: первая возрастная группа (до 17 лет включительно) – 47 (1,86%),
137 вторая возрастная группа (от 18 до 35 лет) – 1163 (45,93%), третья возрастная
138 группа (от 36 до 45 лет) – 811 (32,03%), четвертая возрастная группа (от 46 и
139 старше) – 511 (20,18%).

140 3 Результаты

141 В ходе работы было проанализировано 2566 образцов. Среди
142 полученных образцов 2018 (79,70%, 95% ДИ:78,08-81,25%) показали
143 неотрицательный результат (положительные и неопределенные) – при
144 перекрестном анализе методами ИФА и ИХЛА. При анализе методом иммуно-
145 блоттинга выявлено позитивных лиц 1824 (72,04%, 95% ДИ:70,25-73,78%) от
146 всей выборки, неопределенных – 105 (4,15%, 95% ДИ:3,40-5,00%).
147 Положительный результат, согласно всем 3м тестам, был определен у 1802
148 образца (71,17%, 95% ДИ: 69,36-72,93%) из общей выборки. Указанные
149 образцы были отобраны для дальнейшего анализа. Результаты представлены
150 на рисунке 2.

151 Среди мужчин положительный результат, согласно показателям
152 Вестерн-блот, выявлен у 617 (74,70%, 95% ДИ: 71,59-77,63%),
153 неопределенный у 40 4,84%, 95% ДИ: 3,48-6,54%). Среди женщин
154 положительный у 457 (67,01%, 95% ДИ: 63,34-70,53%), неопределенный – 34
155 (4,99%, 95% ДИ: 3,48-6,90%). Оценка относительного риска связанного с
156 полом при $p < 0,05$ составила 1,124 (ДИ: 1,060-1,192), таким образом риск
157 заразиться ВИЧ у мужчин выше, чем у женщин.

158 При дальнейшем анализе учитывали функциональный вклад каждого
159 вирусного белка в жизненным цикле вируса. Так, gp160 – белок, кодируемый
160 геном *env*, прародитель белков gp120 и gp41, также синтезируется на стадиях
161 формирования новых вирионов [0]; gp120 и gp41 – белки, необходимые для
162 проникновения вируса в клетку, а именно контакта с рецептором клетки и
163 начала слияния [0]; p55 – белок, кодируемый геном *gag*, и является
164 предшественником белков p41, p17, p15, p7, p6, p1 и капсидного белка p24
165 [0,0]; p24 – основной структурный белок капсида, который участвует в
166 поддержании структурной целостности вируса и облегчении различных
167 стадий жизненного цикла вируса, включая проникновение вируса в клетки-
168 хозяева и высвобождение новых вирусных частиц; p40 – белок нуклеокапсида,
169 является компенсаторным белком для p55 и экспрессируется на гораздо более
170 низких уровнях, чем p55 [0,0]; p17 – капсидный белок, участвует на ранних
171 стадиях репликации вируса, посредник связи с плазматической мембраной,
172 процесс созревания вирусных частиц [0,0]; p66 – белок, кодируемый геном *pol*,
173 субъединица с каталитической функцией в обратной транскриптазе,
174 одновременно являясь предшественником белка p51 [0,0,0]; p51 –
175 субъединица обратной транскриптазы ВИЧ-1, в гетеродимере играет
176 структурную роль [0,0]; p31 – интегразы, фермент катализирующий включение
177 ДНК вируса в генетический код хозяина [0]. Указанные белки в полной мере
178 описывают жизненный цикл вируса и проявляют свою активность на
179 определенных этапах инфекционного процесса в клетке. Поскольку для
180 нормального функционирования вируса обязательным является наличие

181 антигена оболочки вируса и/или белка, ассоциированного с проникновением в
182 клетку, а антигены групп *POL* и *GAG* являются показателями протекания
183 последующих стадий развития жизненного цикла патогена, критерием
184 положительного результата для Вестерн-блот было определено наличие
185 одного белка, кодируемого геном *env*, и одного белка, кодируемого генами *pol*
186 или *gag*. Таким образом, данный критерий обусловлен минимальным
187 количеством анализируемых маркеров, позволяя нивелировать взаимосвязи
188 между вирусными белками и оценить их индивидуальный вклад. Оценку
189 достоверности снижения частот проводили относительно белков группы *env*,
190 что связано с их функциональной ролью, а именно прямым участием в
191 процессе проникновения вируса в клетку [0].

192 На рисунке 3 представлены результаты анализа частотных показателей
193 белков ВИЧ у позитивных лиц.

194 Значимых различий в белковом профиле в зависимости от пола не
195 обнаружено.

196 Оценку достоверности снижения частот анализируемых белков
197 проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (к_{рК-С}).
198 Референсным белком для сравнения был выбран gp110/120 в связи с
199 наименьшей частотой встречаемости среди группы продуктов гена *env* –
200 96,06% (p<0,05, 95% ДИ:95,16-96,96%)

201 В ходе анализа обнаружена достоверно сниженная частота
202 встречаемости белков группы *GAG*: белка нуклеокапсида p18/17 – 67,37%
203 (p<0,05, 95% ДИ:65,2-69,54%, к_{рК-С}:0,2869), изоформы белка *GAG* p40 –
204 72,14% (p<0,05, 95% ДИ:70,07-74,21%, к_{рК-С}:0,2392) и белка p55 – 80,91%
205 (p<0,05, 95% ДИ:79,09-82,73%, к_{рК-С}:0,1515). Для белка p24/25 достоверных
206 отличий относительно белка gp110/120 не обнаружено. Белки p55 и p40
207 являются предшественниками ряда белков *GAG*, таких как p24/25, формируясь
208 из одной нуклеотидной последовательности, но экспрессирующиеся разными
209 путями [0]. При оценке различий частот встречаемости белков p55 и p40

210 методом Колмогорова-Смирнова наблюдали достоверное различие двух
211 белков с $\text{крК-С}=0,08768$ при $p<0,0001$.

212 Показано достоверное снижение частот встречаемости белков группы
213 *POL* относительно *gp110/120*. Частоты встречаемости продуктов данного гена
214 следующие: $p52/51 - 81,91\%$ ($p<0,05$, 95% ДИ: 80,13-83,69%, $\text{крК-С}:0,1415$),
215 $p34/31 - 86,02\%$ ($p<0,05$, 95% ДИ: 84,41-87,62%, $\text{крК-С}: 0,1004$), $p68/66 -$
216 $89,57\%$ ($p<0,05$, 95% ДИ: 88,15-90,98%, $\text{крК-С}: 0,06493$). Белки $p68/66$ и $p52/51$
217 формируют зрелый гетеродимер обратной транскриптазы ВИЧ, при этом
218 белок $p51$ (отвечает за структурный каркас гетеродимера) образуется из белка
219 $p66$. При анализе достоверности различий частот указанных белков между
220 собой было показано достоверное снижение частоты $p51$ относительно $p66$
221 при $P \text{ value } <0,05$ с $\text{крК-С}=0,07658$.

222 При оценке частот встречаемости вирусных белков между возрастными
223 группами были обнаружены достоверные различия: между первой и третьей
224 возрастными группами в частотах встречаемости следующих вирусных белков $gp41$
225 ($z=-2,2209$, $p=0,02642$) и $p34/31(z=-2,5451$, $p=0,01078)$; между второй и третьей
226 возрастными группами - $gp110/120 (z=2,1781$, $p=0,02926)$ и $p68/66 (z=-2,9795$,
227 $p=0,00288)$; между третьей и четвертой - по белкам $gp41 (z=2,8886$, $p=0,00386)$,
228 $p55 (z=1,9832$, $p=0,0477)$, $p40 (z=1,9842$, $p=0,0477)$. Также наблюдается
229 тенденция к пониженной частоте встречаемости белка $p18/17$ в детской
230 возрастной группе относительно второй возрастной группой ($z=-1,3185$,
231 $p=0,09342$). Рассмотрены встречаемости вирусных положительных профилей
232 с отсутствием/присутствием отдельных белков и белковых групп генов *gag* и
233 *pol*, и их взаимосвязь с полом и возрастом. Анализ отдельных профилей с
234 отсутствием одиночных белков или целых групп, связанных с геном,
235 проводился как с учетом присутствия/отсутствия других белков, так и с
236 однозначным наличием других белков. Например, при рассмотрении профиля
237 с отсутствием белка $p55$ гена *gag* ($p55-$), положительные профили с
238 присутствием/отсутствием других белков (остальные белки «+/-»):

239 «gp160+/-gp110/120+/-gp41+/-p55-p40+/-p24/25+/-p18/17+/-p68/66+/-p52/51+/-
240 p34/31+/-»;

241 профиль с однозначным наличием других белков (остальные белки «+»):

242 «gp160+gp110/120+gp41+p55-p40+p24/25+p18/17+p68/66+p52/51+p34/31+».

243 Суммарный подсчет частот отсутствия одиночных белков отдельной группы
244 генов в профилях «остальные белки+/-» не проводился, поскольку
245 встречаются повторяющиеся профили для разных отсутствующих белков.

246 Профиль с наличием всех 10 вирусных белков представлен у 967
247 образцов (53,66%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 51,33-55,98%). С отсутствием всех белков
248 гена *gag* – 7 (0,39%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 0,16-0,80%), при наличии только белка
249 p24/25 – 234 (12,99%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 11,47-14,63%), с отсутствием одного
250 белка группы GAG – 268 (14,87%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 13,26-16,60%). С
251 отсутствием всех белков гена *pol* - 115 (6,38%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 5,30-7,61%), с
252 отсутствием одного белка данного гена – 13 (0,72%, $p < 0,05$, 95% ДИ: 0,39-
253 1,23%).

254 Обнаруженные достоверные различия в ансамбле вирусных белков,
255 связанные с полом и возрастом представлены в таблицах 1 и 2.

256 Проанализировали частоты встречаемости вирусных белков в образцах,
257 определенных как сомнительные (127 образцов – 5,02% 95% ДИ: 4,2-5,94%),
258 в том числе: образцы с положительным ИФА/неопределенным блот;
259 положительным блотом/неотрицательным ИФА. При анализе комплекса
260 белков в образцах с сомнительными результатами вестерн-блота не
261 обнаружено достоверного снижения частот встречаемости вирусных белков
262 относительно белка gp110, но наблюдается снижение относительно gp160 (за
263 исключением p24/25). При сравнительном анализе обнаружено достоверное
264 снижение частот ансамбля вирусных белков, за исключением gp160 и p18/17,
265 ($p < 0,00001$), в группе с сомнительными результатами блота по сравнению с
266 ВИЧ-позитивными образцами (Рисунок 5).

267 **4 Обсуждение**

268 Функциональная роль отдельных белков ВИЧ, как и их влияние на
269 процесс развития инфекции, привлекает интерес исследователей, так как
270 знания о механизмах работы вирусных белков и их взаимодействии с
271 человеческим иммунитетом могут подсказать направления разработок
272 методов анализа и унифицирования критериев положительного результата
273 при ранней диагностике инфицирования. В последнее десятилетие идет
274 активное обсуждение показателей ВИЧ-положительного результата, полагаясь на
275 данные о наличии белков ВИЧ, а именно о важности каждого отдельного белка
276 как критерия оценки той или иной стадии ВИЧ-инфекции. На текущий момент
277 существует согласие относительно присутствия минимум одного белка
278 группы *env* в связи с их ролью в проникновении вируса в клетку, поскольку
279 данный белок встречается на всех клинических стадиях заболевания [0,0,0].
280 Наибольший спор происходит относительно роли белков группы *POL* и *GAG*.
281 Часть исследователей считает, что достаточно наличия хотя бы одного белка
282 из этих групп для положительного результата, считая протекания любой
283 последующей стадии минимальным критерием [0]. В противовес оппоненты
284 расценивают это недостаточным показателем развития вирусного процесса по
285 причине возможной дефектности вируса или ошибки метода анализа
286 **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Описанные противоречия
287 объяснимы, поскольку показатели ВИЧ-положительного результата планируют
288 использовать как для обследования людей с подозрением на ВИЧ-инфекцию
289 и возможного предсказания хода инфекционного процесса, так и в ключевых
290 группах, требующих повышенного внимания, например, доноров крови.

291 Несмотря на факт, что риск заражения ВИЧ у женщин выше [0] и
292 преобладания женщин среди зараженных в мире **[Ошибка! Источник**
293 **ссылки не найден.]**, пожизненный риск заражения ВИЧ-инфекцией у мужчин
294 выше [0]. В Российской Федерации ВИЧ-инфекция чаще была выявлена у
295 впервые обследованных мужчин [0], что соотносится с полученными
296 результатами. Мужской пол является фактором риска ВИЧ-инфекции, что
297 можно объяснить рискованным сексуальным поведением у мужчин по

298 сравнению с женщинами [0]. Стоит отметить достоверные различия частот
299 встречаемости белковых профилей генов *gag* и *pol* у мужчин, но отсутствие
300 таковых у женщин, что может говорить о большем разнообразии квазивидов
301 ВИЧ именно в мужской популяции.

302 В общем анализе данных показаны сниженные частоты встречаемости
303 белков p55, p40, p52/51, p18/17, p68/66 и p34/31, играющих роль в жизненном
304 цикле вируса (рисунок 5).

305 Снижение частот встречаемости белков p55 и p40 может быть объяснено
306 тем, что фрагменты мРНК ВИЧ проявляют IRES активность, стимулируя
307 продукцию как белка-предшественника GAG, p55*gag*, так и изоформы GAG с
308 N-концом, укороченной на 40 кДа (p40). Таким образом, мы наблюдаем
309 конкурентный путь образования указанных белков [0]. Показанная сниженная
310 частота встречаемости белка p40 относительно p55 согласуется с данным,
311 полученными de Breune S. и соавторами относительно экспрессии указанных
312 белков [0]. В своей работе они рассмотрели экспрессию кодонов,
313 ответственных за указанные вирусные белки. Экспрессия в кодоне *AUG1*, в
314 результате чего образуется белок p55, регулируется 5'-UTR концом и
315 происходит как по кэп-зависимому механизму, наблюдаемому другой группой
316 исследователей [0], так и благодаря расположенному в 5'-UTR элементу IRES,
317 регулирующему клеточный цикл. Напротив, трансляция, инициируемая
318 кодоном *AUG2*, ответственная за белок p40, строго зависит от IRES, что
319 естественно подразумевает меньшее количество получаемого продукта, по
320 сравнению с *AUG1* [00].

321 Одной из вероятных причин сниженной частоты встречаемости белка
322 p52/51 может быть особенность работы ее активной формы. Обратная
323 транскриптаза ВИЧ активна в виде гомодимера p66p66 (предшественника),
324 либо в виде гетеродимера p66p51. Гетеродимер, как предполагают, более
325 процессивен за счет благоприятной конформации каталитической
326 субъединицы для полимеризации ДНК [0]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Гетеродимер формируется в результате расщепления протеазой

328 домена рибонуклеазы одной из молекул р66 гомодимера [0]. Таким образом,
329 белок р66 превалирует в количественном показателе относительно р51, что
330 согласуется с полученными нами данными и достоверно сниженной частоте
331 встречаемости р51 относительно р66.

332 Белок р18/17 - белок с самой низкой частотой встречаемости среди
333 анализируемых. Наименьшая частота указанного белка определена в первой
334 возрастной группе, наблюдается тенденция к его снижению относительно
335 остальных групп, однако достоверных различий нет. Данный белок участвует
336 на ранних стадиях репликации вируса, а также в нацеливании РНК на
337 плазматическую мембрану, включении оболочки в вирионы и сборке частиц
338 [0]. Антитела к р17 снижаются по мере прогрессирования заболевания, причем
339 снижение становится более резким по мере того, как пациенты переходят от
340 бессимптомного состояния к поздним стадиям, связанным со СПИД [0]. В
341 детской группе не наблюдалось СПИД-ассоциированных случаев, и
342 исследуемая группа может быть представлена как случаями ранней инфекции,
343 так и вертикально инфицированными лицами с запоздавшим обследованием,
344 но не достигших поздних стадий. Сниженная частота встречаемости белка р17
345 у первой группы, возможно, ассоциирована с особенностями развития
346 детского иммунитета, а именно постепенным формированием иммунитета у
347 детей, в связи с чем взаимодействие вируса с организмом протекает иначе -
348 вирус не включает ряд компенсаторных механизмов, необходимых для работы
349 во взрослом организме, что оказывает влияние на репликацию РНК ВИЧ. У
350 детей старше года уровни антител к р31 и р17 пропорционально связаны с
351 уровнями РНК ВИЧ [00]. Таким образом, достоверно сниженная частота
352 встречаемости р18/17 связана с ранней стадией инфекции - у лиц с
353 отсутствующим р18/17, белок не достигает уровня обнаружения
354 диагностической системой. Аналогичным образом можно объяснить
355 достоверное снижение частоты встречаемости белка р31.

356 При анализе литературных данных не удалось обнаружить работ,
357 посвященных встречаемости определенного профиля антител к ВИЧ, однако

358 активно ведутся исследования, целью которых является изучение функций
359 каждого отдельного вирусного белка и его роли в жизненном цикле патогена.
360 Тем не менее, объяснение механизма формирования белков и динамики их
361 концентраций чаще встречается в работах, рассматривающих вирус и
362 организм как систему. В случае исследования обратной транскриптазы вируса,
363 кроме исследуемого белка p51, изучали и белок p66 [0**Ошибка! Источник**
364 **ссылки не найден.**,0]. Аналогичный случай и с исследованиями белков
365 группы гена *gag* [0, 0, 0]. Данный подход ближе к комплексному пониманию
366 взаимодействия вируса и человеческого иммунитета.

367 Проведенное исследование профилей вирусных белков у лиц с впервые
368 выявленной инфекцией привносит новые данные, способствующие
369 пониманию актуальности определения критериев оценки положительного
370 результата и их внедрения в рутинную лабораторную диагностику.

371 Тем не менее, затруднительно выбрать один из белков, кодируемых
372 генами *gag* и *pol*, как однозначный критерий положительного результата.
373 Образцы с наличием всех исследуемых вирусных белков были обнаружены в
374 половине случаев, в то время как встречаемость профилей с отсутствием
375 одного любого белка, из кодируемых *gag* и *pol* генами, варьирует от 0,55% до
376 18,77%. Исключение представляет белок p24/25, поскольку его полное
377 отсутствие совместно с другими белками, кодируемыми геном *gag*, составляет
378 0,38% и не представлено профилей, в которых при наличии других белков
379 группы *GAG* отсутствовал бы p24/25. Таким образом, можно было бы заявлять
380 белок p24/25 как критерий положительного результата. Однако и использовать
381 его как самый главный критерий нельзя, так как при ограничении выборки
382 лишь неопределенными результатами с «положительным блотом», снижение
383 частот наблюдается для всех белков, включая p24/25, но исключая белки gp160
384 и p18/17. Причем частота p18/17 может быть снижена относительно других
385 белков в образцах с позитивными результатами, но не в образцах с
386 неопределенным результатом.

387 Очевидна необходимость и значимость дальнейших исследований по
388 этому направлению с целью как более четкого выделения критериев ВИЧ-
389 позитивности при иммуно-блоттинге, так и фундаментального понимания
390 взаимодействия ВИЧ с организмом хозяина.

391 **5 Заключение**

392 Показаны относительно сниженные частоты встречаемости ряда
393 вирусных белков ВИЧ среди лиц с впервые выявленной инфекцией.
394 Полученные результаты позволяют представить картину формирования
395 вирусных белков и причины их возникновения/отсутствия у групп пациентов,
396 таким образом рассматривая взаимодействие вируса с организмом как единую
397 систему.

398 Сопоставление профиля антител к вирусным белкам с протеканием
399 инфекционного процесса и состоянием пациента, позволит обнаружить
400 закономерности и принимать необходимые меры по оперативной диагностике
401 с расширенными результатами, такими как срок инфицирования, вирусная
402 нагрузка и тяжесть течения.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Частоты встречаемости вирусных белков в группе с положительным результатом у разных возрастных групп и пола.

Table 1. Positive test-based frequency of viral proteins in different age and sex groups.

Возрастные группы Age group	Белки гена <i>env</i> <i>env</i> gene proteins			Белки гена <i>gag</i> <i>gag</i> gene proteins				Белки гена <i>pol</i> <i>pol</i> gene proteins			Наличие всех белков All proteins are present		
	gp160	gp110/120	gp41	p55	p40	p24/25	p18/17	p68/66	p52/51	p34/31	Мужской Male	Женский Female	Все образцы All samples
Первая группа Group 1 n/n=24, m/m=4, ж/f=6	24 100,00% (85,75-100%)	23 95,83% (87,27-100%)	22 91,67% ³ (79,74-100%)	17 70,83% (51,23-90,44%)	14 58,33% (37,07-79,60%)	24 100,00% (85,75-100%)	12 50,00% (28,43-71,57%)	20 83,33% (67,26-99,41%)	19 79,17% (61,65-96,68%)	17 70,83% ³ (51,23-90,44%)	2 50,00% (6,76-93,24%)	3 50,00% (11,81-88,19%)	11 45,83% (25,55-67,18%)
Вторая группа Group 2	824 99,76%	787 95,28% ³	800 96,85%	667 80,75%	602 72,88%	820 99,27%	558 67,55%	725 88,44%	668 80,87%	701 84,87%	140 53,05%	130 59,63%	472 57,14% ⁴

Group 2 н/н=826, м/м=263, ж/ф=218	(99,42- 100%)	(93,83- 96,73%)	(95,66- 98,05%)	(78,06- 83,44%))	(68,84- 75,92%))	(98,69- 99,85%))	(64,36- 70,75%))	87,77% ³ (85,53- 90,01%))	(78,18- 83,56%))	(82,42- 87,32%))	(46,81- 59,22%))	(52,80- 66,20%))	(53,69- 60,55%))
Третья Group 3 н/н=663, м/м=252, ж/ф=153	663 100,00 % (99,44- 100%)	646 97,44% ² (96,23- 98,64%)	651 98,19% ¹ , ⁴ (97,17- 99,21%)	550 82,96% ⁴ (80,09- 85,83%))	489 73,76% ⁴ (70,40- 77,11%))	655 98,79% (97,96- 99,63%))	454 68,48% (64,93- 72,02%))	613 92,46% ² (90,44- 94,47%))	549 82,81% (79,93- 85,69%))	585 88,24% ¹ (85,78- 90,69%))	140 55,56% (49,19- 61,79%))	84 54,90% (46,66- 62,95%))	380 57,32% ⁴ (53,45- 61,12%))
Четвертая Group 4 н/н=289, м/м=85, ж/ф=75	288 99,65% (98,97- 100%)	275 95,16% (92,67- 97,65%)	274 94,81% ³ (92,24- 97,38%)	224 77,51% ³ (72,67- 82,35%))	195 67,47% ³ (62,03- 72,91%))	285 98,62% (97,26- 99,97%))	190 65,74% (60,24- 71,25%))	256 88,58% (84,89- 92,27%))	240 83,04% (78,69- 87,40%))	247 85,47% (81,38- 89,55%))	39 45,88% (35,02- 57,04%))	43 57,33% (45,38- 68,69%))	104 35,99% ^{2,3} (30,45- 41,81%))

Примечание: Надстрочными цифрами показано с какой группой обнаружены достоверные различия по результатам z- и t-тестов: 1 – Достоверное различие с первой группой, 2 – со второй, 3 – с третьей, 4 – с четвертой. В скобках указан доверительный интервал (ДИ:95%) при $p < 0.05$.

Note: The superscript numbers indicate which groups significant differences were found based on the results of the z- and t-tests: 1-4 – Digits denote significant difference compared with group 1, group 2, group 3, and group 4. The confidence interval (CI:95%) is indicated in parentheses at $p < 0.05$.

Возрастные группы Age group	Отсутствие всех белков гена <i>gag</i> кроме белка p24/25 Absence of all <i>gag</i> gene proteins, except the p24/25 protein.		Отсутствие белка p55 Absence of p55 protein		Отсутствие белка p40 Absence of p40 protein		Отсутствие всех белков гена <i>pol</i> Absence of all <i>pol</i> gene proteins		Отсутствие белка p68/66 Absence of p68/66 protein		Отсутствие белка p34/31 Absence of p34/31 protein		Суммарные частоты с отсутствием одного белка группы POL The total number of frequencies with the absence of one POL group protein.	
	Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+/-» Other proteins «+/-»		Остальные белки «+» Other proteins «+»	
	Мужской Male	Все образцы All samples	Мужской Male	Все образцы All samples	Мужской Male	Все образцы All samples	Мужской Male	Все образцы All samples	Мужской Male	Все образцы All samples	Мужской Male	Все образцы All samples	Все образцы All samples	Все образцы All samples
Первая Group 1 n/n=24, м/м=4, ж/ж=6	1 25,00% (0,63-80,59%)	7 29,17% ^{2,3} (12,61-51,09%)	1 25,00% (0,63-80,59%)	7 29,17% (12,61-51,09%)	1 25,00% (0,63-80,59%)	10 41,67% (22,11-63,36%)	1 25% ³ (0,63-80,59%)	3 12,5% ³ (2,66-32,36%)	1 25,00% (0,63-80,59%)	4 16,67% (4,74-37,38%)	1 25,00% (0,63-80,59%)	7 29,17% ³ (12,61-51,09%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Вторая Group 2 n/n=826, м/м=263, ж/ж=218	39 14,89% (10,80-19,78%)	110 13,32% ¹ (11,07-15,83%)	57 21,76% (16,91-27,25%)	159 19,25% (16,61-22,11%)	32 12,21% ^{3,4} (8,51-16,80%)	224 27,12% (24,11-30,29%)	16 6,11% (3,53-9,73%)	66 7,99% ³ (6,23-10,05%)	33 12,6% ³ (8,83-17,23%)	101 12,23% ³ (10,07-14,66%)	42 16,03% ³ (11,80-21,04%)	125 15,13% ³ (12,76-17,76%)	1 0,12% ⁴ (0,00-0,67%)	3 0,36% ⁴ (0,07-1,06%)

Третья Group 3 n/n=663, м/м=252, ж/ж=153	24 9,52% ⁴ (6,20- 13,84%)	71 10,71% ^{1,4} (8,46-13,32%)	42 16,67% ³ (12,28- 21,85%)	113 17,04% ⁴ (14,26- 20,13%)	66 26,19% ^{2,4} (20,87- 32,08%)	174 26,24% ⁴ (22,93- 29,77%)	7 2,78% ^{1,4} (1,12- 5,64%)	26 3,92% ^{1,2,4} (2,58- 5,69%)	18 7,14% ² (4,29- 11,05%)	50 7,54% ² (5,65- 9,82%)	25 9,92% ^{2,4} (6,52- 14,3%)	26 3,92% ^{1,2,4} (2,58- 5,69%)	1 0,15% (0,00-0,84%)	5 0,75% (0,25-1,75%)
Четвертая Group 4 n/n=289, м/м=85, ж/ж=75	16 18,82% ³ (11,16- 28,76%)	46 15,92% ³ (11,90-20,65%)	23 27,06% ⁴ (17,99- 37,79%)	65 22,49% ³ (17,81- 27,75%)	33 38,82% ^{2,3} (28,44- 50,01%)	94 32,53% ³ (27,16- 38,26%)	7 8,24% ³ (3,38- 16,23%)	20 6,92% ³ (4,28- 10,49%)	12 14,12% (7,51- 23,36%)	33 11,42% (7,99- 15,66%)	17 20% ³ (12,10- 30,08%)	42 14,53% ³ (10,68- 19,13%)	3 1,04% ² (0,21-3,00%)	5 1,73% ² (0,56-3,99%)

Таблица 2. Частоты встречаемости профилей вирусных белков в положительной группе при отсутствии указанного белка у разных возрастных групп и пола.

Table 2. A positive test-based frequency of viral protein profiles in different age and sex groups result in the absence of specific protein.

Примечание: Надстрочными цифрами показано с какой группой обнаружены достоверные различия по результатам z- и t-тестов:

1– Достоверное различие с первой группой, 2 – со второй, 3 – с третьей, 4 – с четвертой. В скобках указан доверительный интервал (ДИ:95%) при $p < 0.05$

Note: The superscript numbers indicate which groups significant differences were found based on the results of the z- and t-tests:
1-4 – Digits denote significant difference compared with group 1, group 2, group 3, and group 4. The confidence interval (CI:95%) is indicated in parentheses at $p < 0.05$.

Рисунок 2. Результаты перекрестного анализа методами ИФА, ИХЛА и Вестерн-блот.

Figure 2. The results of the cross-analysis using ELISA, IHLAs, and Western blotting.

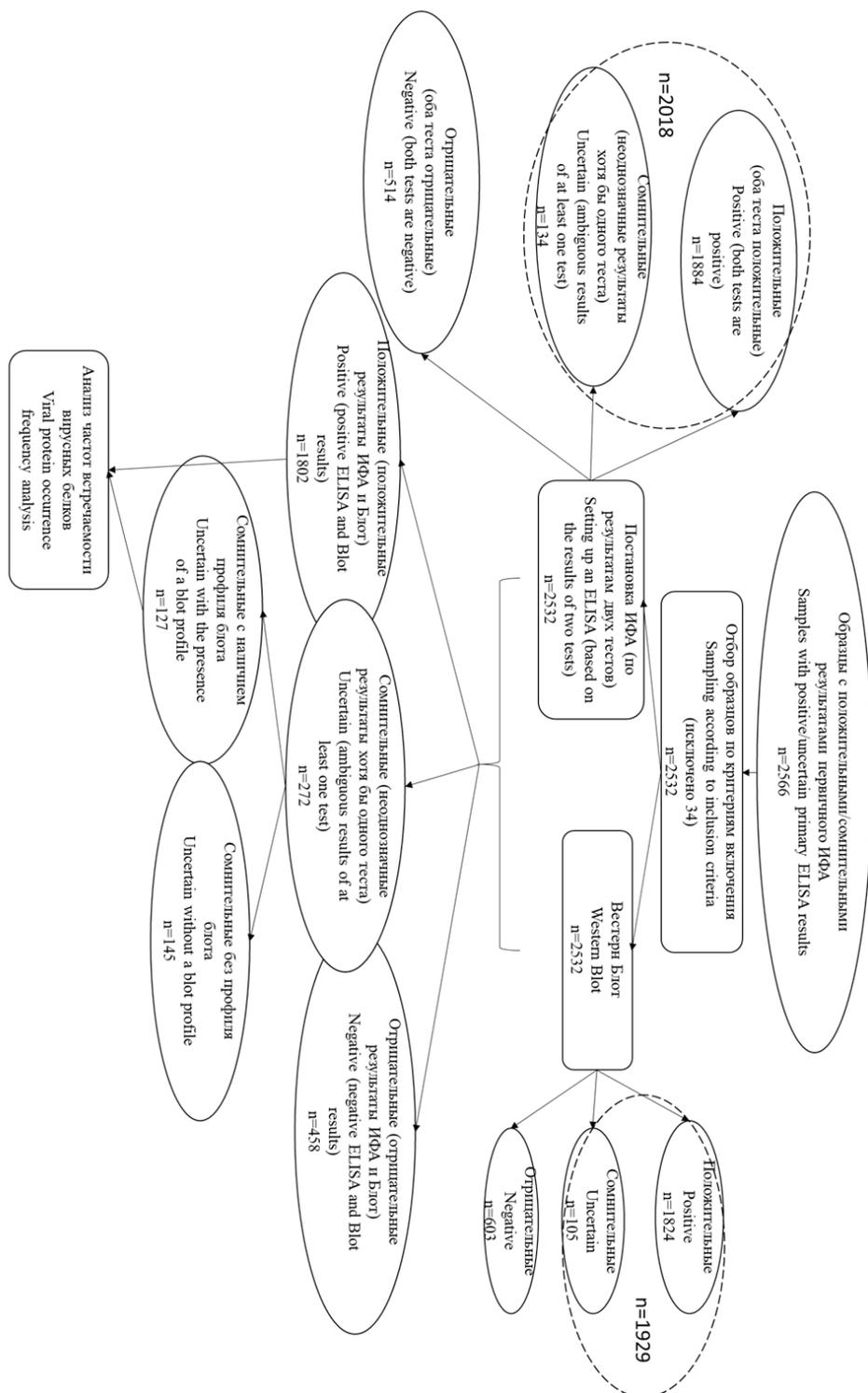


Рисунок 2. Результаты перекрестного анализа методами ИФА, ИХЛА и Вестерн-блот
Figure 2. The results of the cross-analysis using ELISA, IHLAs, and Western Blots methods

Рисунок 3. Частоты встречаемости белков ВИЧ в обследованной позитивной группе.

Figure 3. Prevalence frequency of HIV proteins in the examined positive test group.

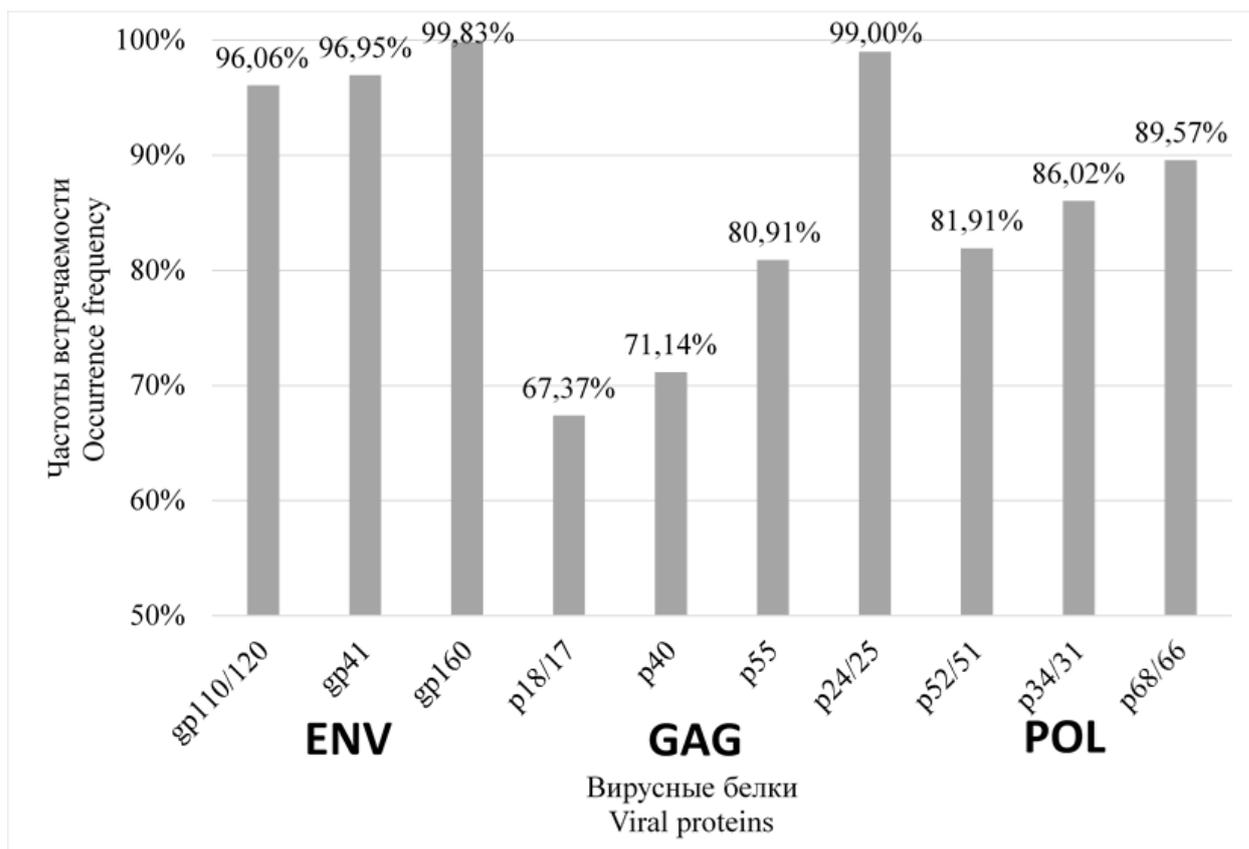


Рисунок 4. Сравнительный график частот встречаемости белков ВИЧ в позитивной и сомнительной группах.

Figure 4. A comparative analysis of HIV protein frequencies between positive and uncertain test groups.

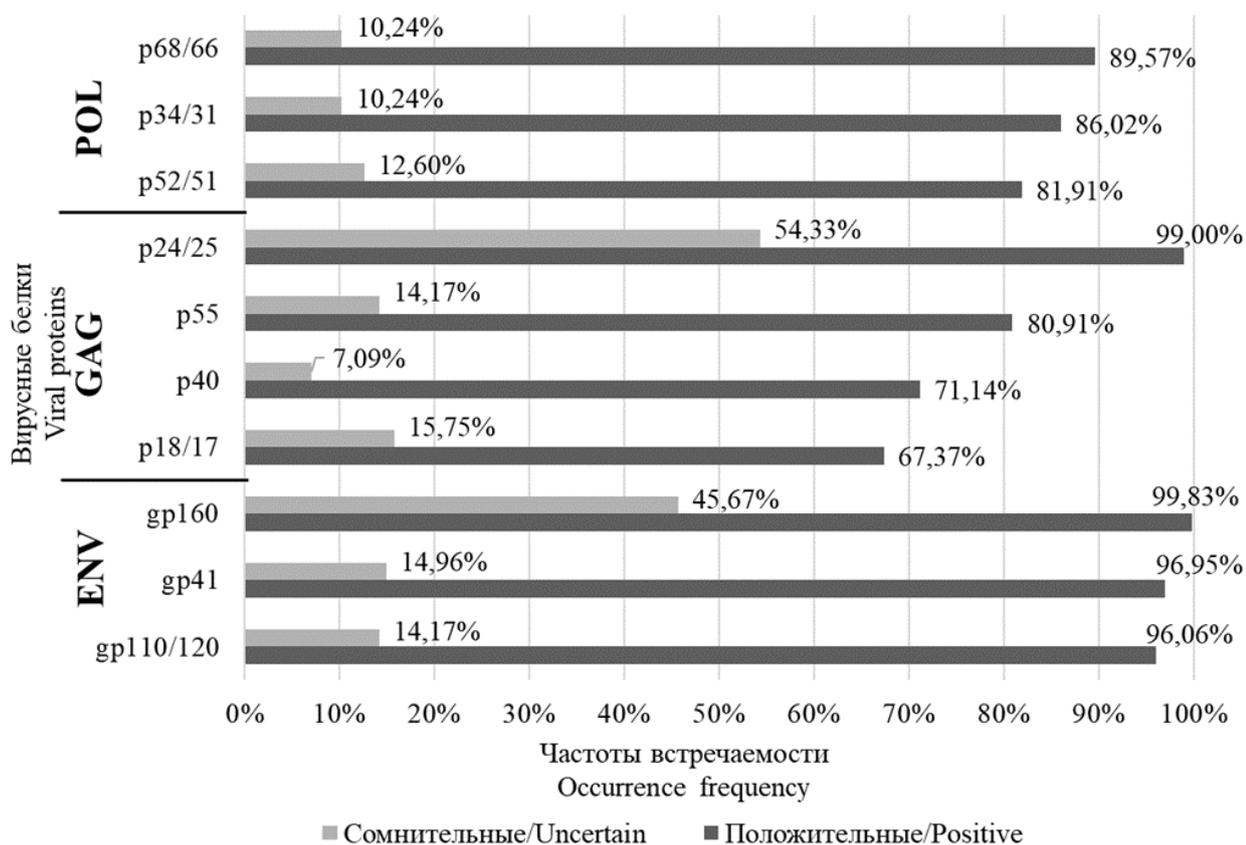
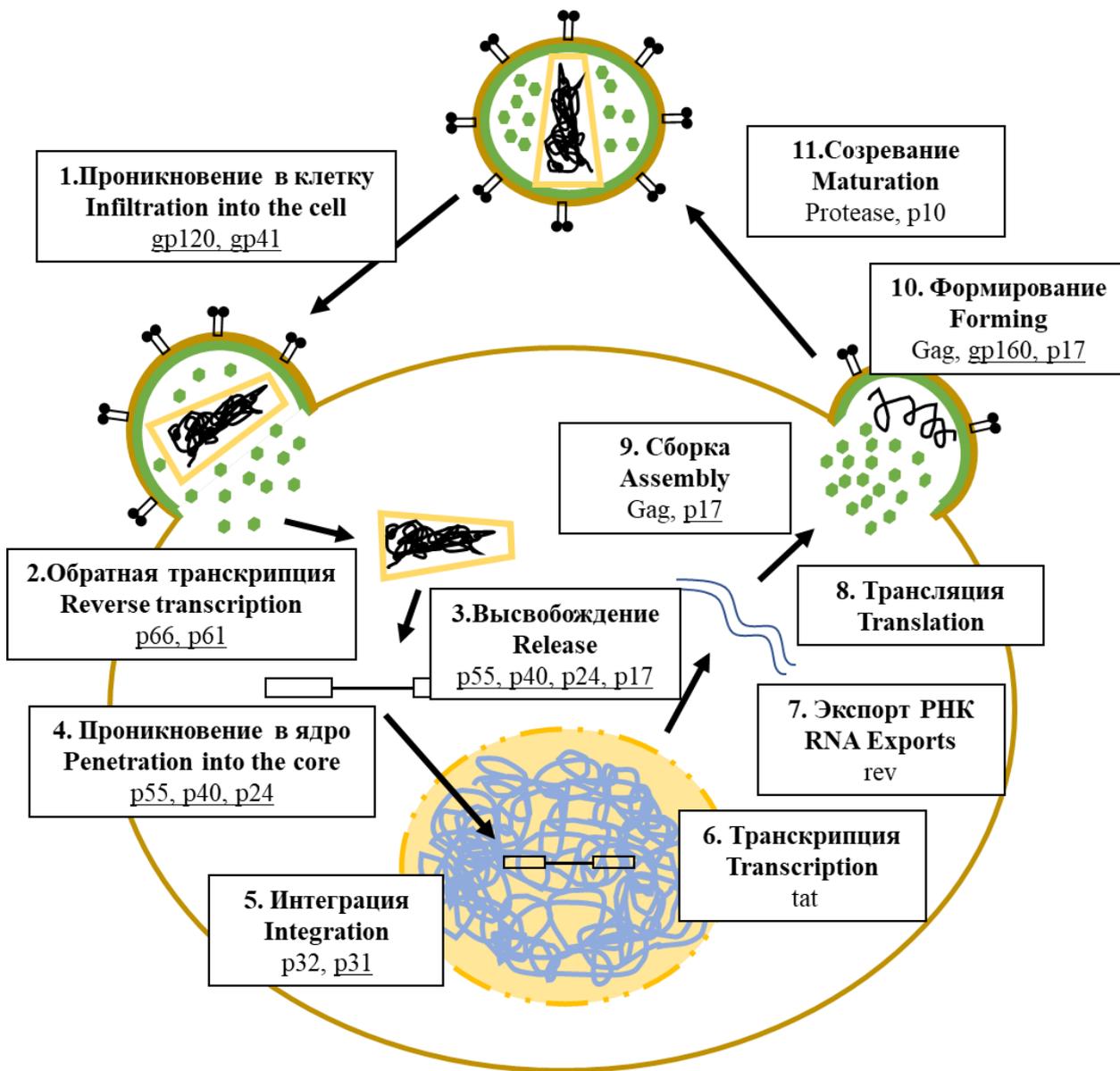


Рисунок 5. Жизненный цикл ВИЧ с указанием функциональных ролей некоторых белков. Примечание: подчеркиванием выделены анализируемые в настоящей работе белки.

Figure 5. The HIV life cycle, denoting functional roles for some proteins. Note: The proteins analyzed in this study are underlined.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Давыденко Владимир Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

телефон: 8(962)108-69-07;

ORCID: 0000-0003-0078-9681;

e-mail: vladimir_david@mail.ru

Davydenko V. S. – Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, Postgraduate Student at the St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

address: 197101, St. Petersburg, st. Mira, 14;

telephone: 8(962)108-69-07;

ORCID: 0000-0003-0078-9681;

e-mail: vladimir_david@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Останкова Юлия Владимировна – к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

ORCID: 0000-0003-2270-8897;

телефон: 8(921)353-81-73;

e-mail: shenna1@yandex.ru

Ostankova Yu. V. – PhD (in Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-2270-8897;

telephone: 8(921)353-81-73;

e-mail: shenna1@yandex.ru

Щемелев Александр Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

телефон: 8(812)233-20-92 / 8(911)387-24-13;

ORCID: 0000-0002-3139-3674;

Schemelev A. N. – Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

телефон: 8(812)233-20-92 / 8(911)387-24-13;

ORCID: 0000-0002-3139-3674;

e-mail: tvildorm@gmail.com

Серикова Елена Николаевна – научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

телефон: 8(812)233-20-92;

ORCID: 0000-0002-0547-3945;

e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru

Serikova E. N. – Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

telephone: 8(812)233-20-92;

ORCID: 0000-0002-0547-3945;

e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru

Тотолян Арег Артемович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова;

адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

ORCID: 0000-0003-4571-8799;

e-mail: totolian@pasteurorg.ru

Totolian A. A. – Academician of RAS, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Director of St. Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. St. Petersburg, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-4571-8799;

e-mail: totolian@pasteurorg.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

HIV PROTEIN PROFILE CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH FIRST-
TIME DETECTED INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

БЕЛКОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВИЧ

HIV PROTEIN PROFILE

Ключевые слова: Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Вестерн-блот, белковый профиль, частоты встречаемости профиля, *env*, *pol*, *gag*.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), Western blot, protein profile, profile frequencies, *env*, *pol*, *gag*.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 14, количество таблиц – 2, количество рисунков – 5.

20.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	Авторы, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Ануфриева Е.В., Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Давыденко В.С., Рейнгардт Д.Э., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Структура распределения маркеров некоторых гемоконтактных инфекций среди лиц из пенитенциарных учреждений // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15. № 3. С. 95–104.	Anufrieva E.V., Serikova E.N., Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Davydenko V.S., Reingardt D.E., Zueva E.B., Totolian A.A. The structure of some blood-borne infections distribution among persons from penitentiary institutions the markers. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2023, vol. 15, №3, pp. 95-104.	https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-95-104.

2	<p>Балде А.Л., Щемелев А. Н., Останкова Ю. В., Бумбали С., Валутите Д. Э., Давыденко В. С., Серикова Е. Н., Зуева Е. Б., Ануфриева Е. В., Скворода В. В., Васильева Д. А., Эсауленко Е. В., Семенов А. В., Тотолян А. А. ВИЧ у беременных женщин Гвинеической Республики: частота встречаемости и молекулярно-генетические особенности // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т.15, № 2. С.59–69.</p>	<p>Balde T., Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Boumbaly S., Valutite D.E., Davydenko V.S., Serikova E.N., Zueva E.B., Anufrieva E.V., Skvoroda V.V., Vasileva D.A., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolian A.A. HIV in pregnant women group in the Republic of Guinea: frequency and genetic characteristics. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2023, vol. 15, №2, pp. 48–58. (In Russ.)</p>	<p>https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-48-58.</p>
3	<p>Мулик А.Б., Улесикова И.В., Мулик И.Г., Назаров Н.О., Попов С.Ф., Шатыр Ю.А. Гендерная специфика поведенческого риска ВИЧ-инфицирования // Экология человека. 2020. Т. 27. №1. С. 50-58.</p>	<p>Mulik A.B., Ulesikova I.V., Mulik I.G., Nazarov N.O., Popov S.F., Shatyr Y.A. GENDER PECULIARITIES OF BEHAVIORAL RISK OF HIV INFECTION // Ekologiya cheloveka (Human Ecology), 2020, vol. 27, №1, pp. 50–58. (In Russ.)</p>	<p>https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-1-50-58</p>
4	<p>О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. 368 с.</p>		<p>https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf</p>

5	Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Виролайнен П.А., Тотолян Арег А. Определение тропизма ВИЧ у лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 3. С. 120–128.	Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Virolainen P.A., Totolyan A.A. Determination of HIV Tropism in Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Arkhangelsk Region. Problems of Particularly Dangerous Infections, 2022, №3, pp. 120-128. (In Russ.)	doi: 10.21055/0370-1069-2022-3-120-128.
6	Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г.»/ ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2020.		http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020..pdf
7	Угроза ВИЧ/СПИД: оценка уровня информированности и готовности работодателей (объединений и руководителей предприятий) противостоять данной угрозе: Социологическое исследование (1 этап) / Женева, Международное бюро труда, 2007		https://www.ilo.org/ru/media/40256/download
8	Черешнев В.А., Бажан С.И., Бахметьев Б.А., Гайнова И.А., Бочаров Г.А. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции // Успехи современной биологии. 2012. Т. 132, № 2. С. 115–140.	Chereshnev V.A., Bazhan S.I., Bakmetyev B.A., Gainova I.A., Bocharov G.A. Systems analysis of HIV pathogenesis. Advances in Modern Biology, 2012, vol. 132, no. 2, pp. 115–140. (In Russ.)]	https://www.researchgate.net/publication/281445994_Systems_Analysis_of_HIV_Infection_Pathogenesis

9	Arhel N., Kirchhoff F. Host proteins involved in HIV infection: new therapeutic targets. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> , 2010, vol. 1802, no. 3, pp. 313-321.		doi: 10.1016/j.bbadis.2009.12.003
10	Buck C.B., Shen X., Egan M.A., Pierson T.C., Walker C.M., Siliciano R.F. The human immunodeficiency virus type 1 gag gene encodes an internal ribosome entry site. <i>J. Virol.</i> , 2001, vol. 75, no. 1, pp. 181-191.		doi: 10.1128/JVI.75.1.181-191.2001.
11	Centers for Disease Control (CDC). Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. <i>MMWR Suppl.</i> , 1989, vol. 38, no. 7, pp. 1-7. PMID: 2501638		https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001431.htm
12	Chiu H.C., Wang F.D., Chen Y.A., Wang C.T. Effects of human immunodeficiency virus type 1 transframe protein p6* mutations on viral protease-mediated Gag processing. <i>J. Gen. Virol.</i> , 2006, vol. 87, pt. 7, pp. 2041-2046.		doi: 10.1099/vir.0.81601-0.

13	de Breyne S., Chamond N., Décimo D., Trabaud M.A., André P., Sargueil B., Ohlmann T. In vitro studies reveal that different modes of initiation on HIV-1 mRNA have different levels of requirement for eukaryotic initiation factor 4F. FEBS J., 2012, vol. 279, no. 17, pp. 3098-3111.		doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08689.x.
14	Esteban J.I., Shih J.W., Tai C.C., Bodner A.J., Kay J.W., Alter H.J. Importance of western blot analysis in predicting infectivity of anti-HTLV-III/LAV positive blood. Lancet, 1985, vol. 2, no. 8464, pp. 1083-1086.		doi: 10.1016/s0140-6736(85)90683-x.
15	Fauci A.S. HIV and AIDS: 20 years of science. Nat. Med., 2003, vol. 9, no. 7, pp. 839-843.		doi: 10.1038/nm0703-839.
16	Fiorentini S., Marini E., Caracciolo S., Caruso A. Functions of the HIV-1 matrix protein p17. New Microbiol., 2006, vol. 29, no. 1, pp. 1-10.		PMID: 16608119. https://www.researchgate.net/publication/7172222_Functions_of_the_HIV-1_matrix_protein_p17

17	Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2023 epidemiological estimates.		https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet (access date: 08.05.2024)
18	Goudsmit J., Lange J.M., Paul D.A., Dawson G.J. Antigenemia and antibody titers to core and envelope antigens in AIDS, AIDS-related complex, and subclinical human immunodeficiency virus infection. <i>J. Infect. Dis.</i> , 1987, vol. 155, no. 3, pp. 558-560.		doi: 10.1093/infdis/155.3.558.
19	Hausler W.J. Jr, Getchell J.P. Report of the Fourth Consensus Conference on HIV Testing sponsored by the Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors (ASTPHLD). <i>Infect. Control Hosp. Epidemiol.</i> , 1989, vol. 10, no. 8, pp. 354-367.		doi: 10.1086/646045.
20	Hess K.L., Hu X., Lansky A., Mermin J., Hall H.I. Lifetime risk of a diagnosis of HIV infection in the United States. <i>Ann. Epidemiol.</i> , 2017, vol. 27, no. 4, pp. 238-243.		doi: 10.1016/j.annepidem.2017.02.003.

21	Huang S.C., Smith J.R., Moen L.K. Contribution of the p51 subunit of HIV-1 reverse transcriptase to enzyme processivity. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 1992, vol. 184, no. 2, pp. 986-992.		doi: 10.1016/0006-291x(92)90688-h.
22	Lange J.M., Paul D.A., Huisman H.G., de Wolf F., van den Berg H., Coutinho R.A., Danner S.A., van der Noordaa J., Goudsmit J. Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. <i>Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)</i> , 1986, vol. 293, no. 6560, pp. 1459-1462.		doi: 10.1136/bmj.293.6560. 1459.
23	Mahathir M. Women at greater risk of HIV infection. <i>Arrows Change</i> , 1997, vol. 3, no. 1, pp. 1-2.		PMID: 12292992.
24	McManus M., Henderson J., Gautam A., Brody R., Weiss E.R., Persaud D., Mick E., Luzuriaga K.; PACTG 356 Investigators. Quantitative Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Antibodies Correlate With Plasma HIV-1 RNA and Cell-associated DNA Levels in Children on Antiretroviral Therapy. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2019, vol. 68, no. 10, pp. 1725-1732.		doi: 10.1093/cid/ciy753.

25	McManus M., Karalius B., Patel K., Persaud D., Luzuriaga K.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Quantitative HIV-1-specific antibodies as predictors of peripheral blood cell-associated HIV-1 DNA concentrations. <i>AIDS</i> , 2020, vol. 34, no. 8, pp. 1117-1126.		doi: 10.1097/QAD.0000000000002525.
26	Mehta S.U., Rupprecht K.R., Hunt J.C., Kramer D.E., McRae B.J., Allen R.G., Dawson G.J., Devare S.G. Prevalence of antibodies to the core protein P17, a serological marker during HIV-1 infection. <i>AIDS Res. Hum. Retroviruses</i> , 1990, vol. 6, no. 4, pp. 443-454.		doi: 10.1089/aid.1990.6.443.
27	Miyachi K., Curran A.R., Long Y., Kondo N., Iwamoto A., Engelman D.M., Matsuda Z. The membrane-spanning domain of gp41 plays a critical role in intracellular trafficking of the HIV envelope protein. <i>Retrovirology</i> , 2010, vol. 7, p. 95.		doi: 10.1186/1742-4690-7-95.
28	Ostankova Y.V., Shchemelev A.N., Boumbaly S., Balde T.A.L., Zueva E.B., Valutite D.E., Serikova E.N., Davydenko V.S., Skvoroda V.V., Vasileva D.A., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Prevalence of HIV and Viral Hepatitis Markers among Healthcare Workers in the Republic of Guinea. <i>Diagnostics (Basel)</i> , 2023, vol. 13, no. 3, p. 378.		doi: 10.3390/diagnostics13030378.

29	Shchemelev A.N., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Semenov A.V., Totolian A.A. Detection of Patient HIV-1 Drug Resistance Mutations in Russia's Northwestern Federal District in Patients with Treatment Failure. <i>Diagnostics (Basel)</i> , 2022, vol. 12, no. 8, p. 1821.	doi: 10.3390/diagnostics12081821.
30	Schmidt T., Schwieters C.D., Clore G.M. Spatial domain organization in the HIV-1 reverse transcriptase p66 homodimer precursor probed by double electron-electron resonance EPR. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 2019, vol. 116, no. 36, pp. 17809-17816.	doi: 10.1073/pnas.1911086116.
31	Soto-Rifo R., Limousin T., Rubilar P.S., Ricci E.P., Décimo D., Moncorgé O., Trabaud M.A., André P., Cimarelli A., Ohlmann T. Different effects of the TAR structure on HIV-1 and HIV-2 genomic RNA translation. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 2012, vol. 40, no. 6, pp. 2653-2667.	doi: 10.1093/nar/gkr1093.
32	Zaongo S.D., Sun F., Chen Y. Are HIV-1-Specific Antibody Levels Potentially Useful Laboratory Markers to Estimate HIV Reservoir Size? A Review. <i>Front. Immunol.</i> , 2021, vol. 12, p. 786341.	doi: 10.3389/fimmu.2021.786341.