

УДК 616.981.21/.958.7:615.036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ CD4⁺ Т-КЛЕТОК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

Е. В. Сайдакова

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

У 10–40% ВИЧ-инфицированных пациентов подавление вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) не сопровождается существенным приростом численности CD4⁺ Т-лимфоцитов. Этот феномен, известный как иммунологический неответ на лечение, связан с высоким риском развития СПИД-ассоциированных и СПИД-неассоциированных заболеваний, а также преждевременной смертью инфицированных лиц. Причины формирования иммунологического неответа на АРТ в настоящее время малопонятны, а информация о факторах риска его развития разрозненна.

Целью работы было систематизировать данные литературы о не связанных с иммунной системой факторах риска развития иммунологического неответа на АРТ.

Материалы и методы. Проведен поиск источников в электронных базах данных PubMed, Science Direct и Scopus.

Результаты и их обсуждение. Анализ литературы позволил выявить генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска развития иммунологического неответа на АРТ. Вклад каждого из факторов может существенно отличаться. Однако ни один из них не может считаться пусковым механизмом для развития данного феномена.

Заключение. Иммунологический неответ на АРТ — это полиэтиологическое явление. По-видимому, в основе данного феномена лежат незаметные в норме особенности или дефекты иммунной системы, которые проявляются при запуске механизмов регенерации CD4⁺ Т-клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, иммунологический неответ, факторы риска

Контакт: Сайдакова Евгения Владимировна, radimira@list.ru

GENETIC, VIROLOGICAL, INFECTIOUS, AND PHARMACOLOGICAL RISK FACTORS FOR CD4⁺ T-CELL REGENERATION FAILURE IN HIV-INFECTED RECEIVING ART

E. V. Saidakova

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

In 10 to 40% of HIV-infected patients being adherent to highly active antiretroviral therapy (HAART), viral load suppression is not accompanied by a significant increase in the number of CD4⁺ T-lymphocytes. This phenomenon, known as immunological non-response to treatment, is associated with a high risk of developing AIDS-associated and non-AIDS-associated diseases, as well as premature death. The bases of immunological non-response to HAART are poorly understood, while information on the risk factors for its development is scattered.

The aim of the present review is to organize data on non-immune-system risk factors for the development of immunological non-response to HAART.

Materials and methods. Electronic searching using PubMed, Science Direct, and Scopus were conducted.

Results and discussion. The database search delivered information on genetic, virological, infectious, and pharmacological risk factors for the development of immunological non-response to HAART. Each factor contribution might be substantially different. Still, none of them can be considered a trigger mechanism for this phenomenon.

Conclusion. Immunological non-response to HAART is a polyetiological condition. Apparently, this phenomenon is based on normally imperceptible immune system features or defects, which manifest during the CD4⁺ T-cell regeneration.

Keywords: HIV-infection, Highly Active Antiretroviral Therapy, Immunological Non-response, Risk Factors

Contact: Saidakova Eugeniya Vladimirovna, radimira@list.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сайдакова Е.В. Генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска нарушения регенерации CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 38–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Saidakova E.V. Genetic, virological, infectious, and pharmacological risk factors for CD4⁺ T-cell regeneration failure in HIV-infected subjects receiving ART // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 38–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>.

© Сайдакова Е.В., 2023

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается массовой гибелью CD4⁺ Т-клеток, что создает условия для развития оппортунистических заболеваний и злокачественных новообразований, приводящих к смерти больных. Высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ) подавляет репликацию ВИЧ (вирусологический ответ) и способствует регенерации пула CD4⁺ Т-лимфоцитов (иммунологический ответ), чем уменьшает заболеваемость и смертность инфицированных лиц [1]. Эффективным вирусологическим ответом на лечение принято считать долговременное подавление вирусной нагрузки ниже порога детекции тест-систем [2]; эффективным иммунологическим ответом — восстановление размера пула CD4⁺ Т-лимфоцитов [3].

Уже в 1998 г., всего через два года широкого применения АРТ, стало очевидно, что у части пациентов снижение вирусной нагрузки ВИЧ не сопровождается реконструкцией пула CD4⁺ Т-клеток [4]. Такой несогласованный ответ иммунной системы на лечение стали называть «дискордантным ответом» или «иммунологическим неответом». Доля иммунологических неответчиков (ИН) среди ВИЧ-позитивных лиц, начинающих лечение, по разным данным составляет от 10 до 40% [5].

Хронический иммунодефицит не позволяет ИН эффективно отвечать на вакцинацию, а также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых нарушений, болезней печени и почек, метаболического синдрома, нейрокогнитивных отклонений и злокачественных новообразований; повышает вероятность развития оппортунистических инфекций, СПИД и смерти [6, 7]. Очевидно, что иммунологический неответ является актуальной проблемой, требующей глубокого изучения. Однако его причины на сегодняшний день остаются невыясненными.

Выявлен ряд факторов риска развития иммунологического неответа на АРТ у ВИЧ-инфицированных больных. Основными принято считать феномены, относящиеся к иммунной системе, в том числе хроническую иммунную активацию, иммунное истощение, апоптоз Т-лимфоцитов и нарушение их пролиферативной способности [8–10]. Также обнаружены факторы риска, несвязанные с иммунитетом. В настоящее время сведения о них разрознены.

Целью настоящей работы было систематизировать данные литературы о не связанных с иммунной системой факторах риска развития иммунологического неответа на АРТ.

Материалы и методы. Проведен поиск источников в электронных базах данных PubMed, Science Direct и Scopus. Анализ литературы позволил выявить генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска развития иммунологического неответа на АРТ. Актуальная информация о них систематизирована и представлена в данном обзоре.

Генетические факторы. Впервые роль генетики в регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов при проведении АРТ была отмечена в ходе изучения полиморфизма гена *CCR5* [11]. У части ВИЧ-позитивных больных был выявлен вариант последовательности этого гена с делецией 32 пар оснований ($\Delta 32$). Данная мутация ассоциирована с нарушением адгезивных свойств кодируемого геном хемокинового рецептора, который, как известно, служит входными воротами для ВИЧ. Авторы показали, что по сравнению с гомозиготными (wt/wt) ВИЧ-позитивными больными гетерозиготные (wt/ $\Delta 32$) пациенты дают более эффективный иммунологический ответ на терапию. Эти результаты были подтверждены на больших выборках [12].

Позже было показано, что регенерация $CD4^+$ Т-лимфоцитов при терапии ВИЧ-инфекции может также зависеть от числа копий гена, кодирующего агонист CCR5 — *CCL3L1*. У ВИЧ-позитивных пациентов с низким количеством копий *CCL3L1* наблюдается быстрое развитие иммунодефицита до начала терапии и неэффективный прирост $CD4^+$ Т-клеток после введения АРТ [13]. Представленные результаты подчеркивают важность сигнального пути CCL3L1/CCR5 в патогенезе ВИЧ-инфекции, раскрывая его участие не только в проникновении и репликации вируса [14], но и в восстановлении иммунной системы ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ.

Эффективность регенерации $CD4^+$ Т-клеток при проведении терапии может зависеть и от особенностей других генов. Так, однонуклеотидная замена rs6897932 в гене, кодирующем альфа-цепь рецептора интерлейкина-7 (IL-7R α), ассоциирована со сниженной экспрессией CD127 и более медленным приростом числа $CD4^+$ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение [15]. Представленные данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что низкая чувствительность к IL-7 у $CD4^+$ Т-лимфоцитов влияет на их жизнестойкость, пролиферативную активность и способность к регенерации в целом [16].

Носительство полиморфизмов *BAT1*(1,2) или *IL6*–174(2,2) связано с глубоким иммунодефицитом у ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ [17]. Аллель *IL6*–174(2,2) ассоциирован с низким уровнем продукции IL-6 [18], что может усиливать апоптоз $CD4^+$ Т-лимфоцитов [19]. В свою очередь, ген *BAT1*(1,2) может выступать в качестве маркера гаплотипа HLA-A1,B8,DR3,DQ2 [17, 20]. Пациенты с этим гаплотипом характеризуются повышенной активностью иммунной системы, что, как правило, ассоциировано с менее эффективной регенерацией $CD4^+$ Т-лимфоцитов на фоне лечения.

Влияет на регенерацию иммунной системы и полиморфизм генов, кодирующих лиганд рецептора смерти — FASL. Так, носители комбинации полиморфных вариантов *FASL* IVS2nt169 T/delT плюс IVS3nt-124 A/G наименее эффективно отвечают на терапию приростом числа $CD4^+$ Т-клеток, а люди с генотипом *FasL* IVS2nt169 T/delT плюс IVS3nt-124 A/A, напротив, отвечают наиболее эффективно [21]. Хотя в настоящее время механизм, лежащий в основе выявленного феномена остается невыясненным, очевидно, что особенности химической структуры FASL влияют на запуск программируемой гибели Т-клеток

и инициацию сигналов, вовлеченных в развитие иммунного ответа и деление Т-лимфоцитов [22, 23].

Регенерация $CD4^+$ Т-клеток при проведении АРТ может быть связана с генами клеточного метаболизма [24]. Обнаружено, что определенный полиморфный локус гена *SLC2A1*, кодирующего транспортер глюкозы Glut1, ассоциирован с риском неэффективной регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных на фоне лечения. Риск иммунологического неответа был в 4,7 раза выше у ВИЧ-позитивных носителей доминантного генотипа (GG) локуса rs1385129, чем у больных с генотипами GA или AA. Также доминантный генотип оказался связан с высокой долей $CD4^+$ Glut1 $^+$ Т-клеток — лимфоцитов, наиболее подверженных негативным эффектам патологической иммунной активации. Полученные авторами результаты согласуются с тем, что хронический дефицит $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ИН сопровождается усилением экспрессии Glut1 и увеличением активности гликолиза [5].

Исследования, направленные на выявление генетических факторов, ассоциированных с неэффективным восстановлением иммунной системы ВИЧ-позитивных больных на фоне АРТ, продолжаются. На сегодняшний день обнаружены более 40 генов, вариации в которых ассоциированы с эффективностью иммунологического ответа на лечение [25, 26]. Большая часть кандидатных генов вовлечена в контроль активации, деления, апоптоза, продукции цитокинов и миграции $CD4^+$ Т-клеток. Следует отметить, что обилие генетических факторов, связанных с риском иммунологического неответа на АРТ, в первую очередь, свидетельствует о незначительной роли генетики в формировании этого феномена.

Вирусологические факторы. Эффективность восстановления иммунной системы ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ, может определяться внешними факторами. Значительная роль принадлежит самому вирусу иммунодефицита и показателю вирусной нагрузки ВИЧ. Установлено, что высокая вирусная нагрузка до начала лечения ассоциирована с меньшим последующим приростом числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов и увеличением риска развития иммунологического неответа на терапию [27, 28]. Математическое моделирование подтвердило, что десятикратное уменьшение количества копий ВИЧ в плазме крови больного до начала лечения связано с 30% снижением риска развития иммунологического неответа [29].

Следует отметить, что подавление вирусной нагрузки в периферической крови не приводит к эрадикации ВИЧ. Показано, что в $CD4^+$ Т-клетках ИН по сравнению с соответствующими лимфоцитами пациентов, давших стандартный иммунологический ответ на АРТ, содержится больше ДНК ВИЧ, что негативно коррелирует с числом периферических $CD4^+$ Т-лимфоцитов и показателем соотношения $CD4/CD8$ Т-клеток крови [30]. Более того, остаточная репликация вируса в лимфоидных органах, которая может продолжаться и через 20 месяцев после введения АРТ [31], связана с менее эффективным приростом числа $CD4^+$ Т-клеток на фоне терапии [32]. Подавление остаточной вирусной репликации в лимфоидных тканях приводит к увеличению числа периферических $CD4^+$ Т-лимфоцитов, а также повышению пролиферативной активности Т-клеток в ответ на митогены и специфические антигены [33].

Помимо вирусной нагрузки, на иммунологическую эффективность АРТ может влиять принадлежность вируса к определенному варианту. Существуют несколько вариантов ВИЧ: R5- и X4-тропные вирусы, распознающие поверхностные молекулы CCR5 и CXCR4 соответственно [34]. Установлено, что у ИН увеличена частота X4-тропных вариантов ВИЧ [35]. Эти вирусные варианты ассоциированы с большим повреждением тимуса [36], активацией наивных Т-лимфоцитов и массивным апоптозом неинфицированных клеток [35].

Заражение Т-клеток некоторыми фенотипическими вариантами ВИЧ приводит к образованию синцития. Синцитий формируется при слиянии экспрессирующей ЕпV ВИЧ-инфицированной клетки со здоровым Т-лимфоцитом, несущим корецепторы CXCR4 или CCR5. Репликация ВИЧ в клетках, входящих в состав синцития, часто приводит к гибели всего конгломерата Т-лимфоцитов [37]. Фенотипические варианты ВИЧ, образующие синцитий, ассоциированы с худшим прогнозом течения заболевания, в том числе более быстрым уменьшением числа $CD4^+$ Т-клеток и прогрессом в СПИД [34, 37].

Таким образом, вирусная нагрузка ВИЧ и вариант распространившегося в организме вируса могут оказывать влияние на регенерацию иммунной системы больных. Оценка этих параметров перед началом АРТ может помочь в прогнозировании эффективности лечения и выборе схемы терапии.

Инфекционные факторы. Сопутствующие заболевания могут отягощать течение ВИЧ-инфекции. Одной из наиболее распространенных и хорошо

изученных коинфекций является инфекция вирусом гепатита С (ВГС). В России ВГС-коинфицированы более 60% ВИЧ-позитивных больных [38, 39]. Установлено, что у ВИЧ/ВГС-коинфицированных лиц по сравнению с ВИЧ моноинфицированными субъектами замедлено восстановление иммунной системы после назначения АРТ, в частности снижен показатель прироста числа $CD4^+$ Т-клеток и наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов [40, 41]. Более того, среди ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных по сравнению с ВИЧ моноинфицированными пациентами у большего числа людей развивается иммунологический неответ на АРТ: 34% и 10% соответственно [40].

Описано несколько механизмов негативного влияния ВГС-коинфекции на иммунную систему ВИЧ-инфицированных больных. Во-первых, ВГС воздействует на гепатоциты и разрушает печеночный барьер, чем способствует усилению микробной транслокации [42, 43]. По-видимому, этот путь массивного поступления антигенов определяет повышенный у ВИЧ/ВГС коинфицированных больных уровень хронической активации Т-лимфоцитов [44], которая, как известно, негативно влияет на реконструкцию иммунитета на фоне лечения [45]. Во-вторых, ВГС способен реплицироваться в лимфоидных тканях и повреждать их структуру [46]. Разрушение микроокружения вторичных лимфоидных органов, поддерживающих жизнеспособность и деление Т-лимфоцитов, противодействует реконструкции иммунитета. В-третьих, ВГС инфицирует гематопозитические стволовые клетки [47, 48] и может нарушать их пролиферацию, препятствуя восстановлению иммунной системы ВИЧ-инфицированных больных. В-четвертых, ВГС влияет на жизнеспособность Т-лимфоцитов через увеличение экспрессии молекул смерти FAS [49]. На сегодняшний день неясно, будет ли успешное лечение ВГС-инфекции оказывать выраженный позитивный эффект на регенерацию $CD4^+$ Т-клеток у лиц с иммунологическим неответом на АРТ.

Значительная доля ВИЧ-позитивных больных коинфицирована цитомегаловирусом (ЦМВ). Хроническая ЦМВ-инфекция ассоциирована с ускоренным старением иммунной системы, что негативно влияет на ее регенераторный потенциал [50]. Важно указать, что как у принимающих АРТ, так и у наивных по отношению к лечению ВИЧ/ЦМВ-коинфицированных больных цитомегаловирус постоянно распространяется в кишечнике, заражая пермиссивные клетки эпителия [51].

Инфицирование ЦМВ и репликация вируса приводят к развитию воспаления, снижению экспрессии белков плотных контактов в эпителиальных клетках и, что самое важное, нарушению целостности кишечного барьера. Микробная транслокация через нарушенный барьер кишечника поддерживает высокий уровень хронической иммунной активации и отягощает течение ВИЧ-инфекции. Установлено, что коинфекция ЦМВ у ВИЧ-позитивных больных является фактором риска развития иммунологического неответа на терапию [50].

Примечательно, что на эффективность восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ, могут влиять бактериальные коинфекции. Так, было показано, что лечение ИН от *Helicobacter pylori* приводит не только к эрадикации бактерий из желудка, но и к значительному увеличению количества периферических CD4⁺ Т-клеток [52]. Инфекция *H. pylori* является широко распространенным заболеванием желудка и встречается примерно у половины всех ИН [52]. Несмотря на то, что *H. pylori* запускает интенсивный иммунный ответ, у большинства инфицированных субъектов персистенция бактерий продолжается десятилетиями [53].

Хронический иммунный ответ, направленный против *H. pylori*, стимулирует моноциты и макрофаги, способствует увеличению экспрессии CCR5 на Т-клетках и накоплению активированных Т-лимфоцитов в желудочно-кишечном тракте, угнетает активность цитотоксических Т-клеток [54]. Эрадикация *H. pylori* может улучшить абсорбцию и биодоступность препаратов АРТ, что было показано на примере делавирдина [55], и снизить транслокацию бактериальных продуктов, вызывающих активацию иммунной системы [56].

Таким образом, сопутствующие ВИЧ-инфекции вирусные и бактериальные болезни не только отягощают течение основного заболевания, но и способствуют увеличению риска развития иммунологического неответа на АРТ. Механизмы негативного влияния инфекционных агентов на регенерацию CD4⁺ Т-лимфоцитов могут иметь отличия. Диагностика и лечение коинфекций могут оказывать значительный положительный эффект на восстановление иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, приверженных терапии.

Фармакологические факторы. Антитретовирусная терапия направлена на подавление репликации ВИЧ — патогена, оказывающего разрушительное действие на иммунную систему боль-

ного. Первым антитретовирусным препаратом, поступившим в продажу в 1987 г., стал зидовудин (ZDV). Уже в 1996 г. АРТ, включающая несколько препаратов, стала доступна широкому кругу ВИЧ-инфицированных лиц. В настоящее время перечень антитретовирусных препаратов включает несколько классов, воздействующих на различные этапы жизненного цикла вируса: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы взаимодействия с корцепторными молекулами, а также ингибиторы входа, слияния и созревания ВИЧ. Разработка инновационных подходов к эрадикации вируса продолжается, и на рынок поступают все новые лекарственные средства.

Примечательно, что различные схемы АРТ неодинаково влияют на эффективность восстановления числа CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей с подавленной вирусной нагрузкой [57]. Долговременное использование препаратов класса НИОТ позволило накопить наибольший объем сведений об их влиянии на иммунную систему ВИЧ-позитивных пациентов. Так, было установлено, что отдельные препараты класса НИОТ ассоциированы с более высоким риском субоптимального иммунологического ответа ВИЧ-позитивных больных на АРТ. К примеру, по сравнению с субъектами, получавшими тенофовир (TDF), пациенты, получавшие зидовудин (ZDV) или ставудин (d4T), в 2–2,5 раза чаще становились ИН [58, 59]. Схема терапии, включавшая ламивудин и зидовудин (ЗТС/ZDV), также была ассоциирована с высоким риском развития иммунологического неответа [60]. Применение схемы, включавшей диданозин и тенофовир (ddI/TDF), приводило к еще более выраженному негативному эффекту: снижению числа периферических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [61]. Данный эффект не был отмечен у пациентов, получавших те же препараты по отдельности [62]. В случае комбинированной терапии снижение числа CD4⁺ Т-клеток коррелировало с повышением концентрации ddI (из расчета на массу тела) в плазме крови пациентов [62, 63]. При этом снижение дозы ddI нивелировало негативные эффекты препаратов [63]. Высказано предположение, что TDF усиливает абсорбцию ddI в желудочно-кишечном тракте больных, приводя к увеличению токсических свойств последнего [64].

Наиболее известным побочным эффектом НИОТ является их митохондриальная токсичность. Она

определяется ингибирующим влиянием препаратов данного класса на полимеразу Pol- γ — фермент, обеспечивающий синтез митохондриальной ДНК [65]. Ввиду того, что ДНК митохондрий кодирует 13 критически важных субъединиц комплексов электрон-транспортной цепи, ингибирование Pol- γ приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Наиболее чувствительными к эффектам митохондриальной токсичности НИОТ являются ткани, требовательные к производству энергии. Соответственно, применение препаратов этого класса может приводить к развитию миопатии, периферической нейропатии, гепатотоксичности, гиперлактатемии и лактацидемии [66].

Препараты класса НИОТ могут смещать нуклеозидный баланс в клетках и ингибировать активность пурин-нуклеозид-фосфорилазы [67]. Нарушение пути обезвреживания аденозина и его аналогов приводит к накоплению токсических метаболитов пурина [68], а низкая эффективность пурин-нуклеозид-фосфорилазы способствует подавлению активности рибонуклеотидредуктазы, что приводит к блоку синтеза ДНК и гибели активно делящихся клеток, в частности CD4⁺ Т-лимфоцитов [69].

Следует отметить, что в исследовании Lehman и соавт. [70] было продемонстрировано, что смена схемы терапии на ту, что не содержит НИОТ, способна привести к росту числа периферических CD4⁺ Т-клеток у ИН и снижению уровня хронической иммунной активации.

Ошибкой будет считать, что только препараты класса НИОТ могут оказывать негативный эффект на регенерацию CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-позитивных больных. Высокий риск иммунологического неответа на лечение отмечен при использовании некоторых препаратов класса ННИОТ. Было показано, что режимы терапии, основанные на невирапине (NVP) ассоциированы с низкоэффективным восстановлением иммунной системы [59] и высоким риском развития иммунологического неответа на лечение [71]. В экспериментах *in vitro* описаны проапоптотические эффекты эфавиренза (EFV) возникающие по причине снижения заряда мембран митохондрий, выхода проапоптотических факторов и активации каспаз 3 и 9 [72]. Важно указать, что EFV способен специфически ингибировать комплекс I электрон-транспортной цепи, нарушать этим процессы окислительного фосфорилирования и генерации АТФ [73]. Примечательно, что это приводит к активации АМРК — генерального сенсора энергетического стресса, что способствует накоплению липидов

в цитоплазме. Данные изменения сопровождаются увеличением массы митохондрий в отсутствие их усиленного биогенеза. Также EFV индуцирует развитие липодистрофии через ингибирование дифференцировки адипоцитов и угнетение липогенеза [74]. Хотя было показано, что замена ННИОТ первого поколения на препарат второго поколения (например, рилпивирин) сопровождается улучшением показателей липидного профиля крови ВИЧ-инфицированных больных, исследователи не отметили выраженного позитивного эффекта новой схемы АРТ на регенерацию CD4⁺ Т-клеток [75, 76].

Неоднократно показано, что по сравнению с другими схемами терапии, схемы, включающие ИП, способствуют лучшему восстановлению иммунной системы [77, 78]. В частности, применение ИП приводит к приросту числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и ТREC-позитивных CD4⁺ Т-клеток, а также снижению доли активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов [78]. Более того, ИП снижают экспрессию каспазы-1 в CD4⁺ Т-клетках, тем самым препятствуя их гибели [79]. Помимо действия на иммунную систему, ИП эффективно подавляют остаточную вирусную репликацию в лимфоидных тканях [80], а также обладают прямыми антимикробными эффектами: например, подавляют некоторые ферменты *Candida albicans* [81].

Следует отметить, что препараты класса ИП могут проявлять митохондриальную токсичность, связанную с продукцией активных форм кислорода, изменением заряда мембран и апоптозом, что, однако, было установлено только в экспериментах на клеточных линиях *in vitro* [82, 83]. Более того, длительное применение ИП вызывает липодистрофию и резистентность к инсулину [84, 85].

Известно, что схемы АРТ, включающие ИИ, такие как долутегавир (DTG) и ралтегавир (RAL), характеризуются вирусологической эффективностью и безопасностью [86–88]. Это способствует высокой приверженности пациентов к лечению и, как следствие, регенерации CD4⁺ Т-клеток. Ряд исследователей [89–91] показали, что у ВИЧ-позитивных пациентов, получавших схемы АРТ, в составе которых были ИИ, наблюдается более быстрый, чем у остальных, прирост численности CD4⁺ Т-лимфоцитов. Однако другие авторы отметили, что основным позитивным эффектом схем, включающих ИИ, было быстрое подавление вирусной нагрузки, в то время как позитивный эффект на CD4⁺ Т-клетки был клинически незначимым [92]. Интенсификация АРТ RAL

также оказывала лишь небольшой позитивный эффект на прирост $CD4^+$ Т-клеток у ИИ [93], не влияя при этом на показатели активации и апоптоза этой субпопуляции лимфоцитов [94]. Более подробные сведения о влиянии ИИ на регенераторную способность $CD4^+$ Т-лимфоцитов и формирование феномена иммунологического неответа на АРТ в настоящий момент отсутствуют.

Важно, что вне зависимости от класса антиретровирусного препарата эффективность АРТ, во многом, определяется приверженностью пациента к лечению. Установлено, что постоянный прием антиретровирусных препаратов в течение 48 недель ассоциирован с увеличением числа покоящихся $CD4^+$ Т-лимфоцитов и $CD4^+$ Т-клеток памяти, а также с повышением функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на антигены [95]. Более того, высокий уровень приверженности терапии снижает риск развития иммунологического и вирусологического неответа на лечение [60].

Таким образом, на сегодняшний день не существует антиретровирусных препаратов, которые бы не оказывали негативного действия на здоровье ВИЧ-инфицированных пациентов. Многое зависит от индивидуальных особенностей иммунной системы больных. Вместе с тем внимание к результативности АРТ и своевременное изменение схемы терапии в случае необходимости могут произвести выраженный позитивный эффект на регенерацию пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение.

Заключение. Из приведенных в обзоре литературы данных следует, что иммунологический неответ ВИЧ-инфицированных больных на АРТ — это полиэтиологическое явление. Факторами риска его развития могут быть мутации в генах различных рецепторов и их лигандов, влияющие на активность клеток иммунной системы; особенности самого вируса иммунодефицита; наличие у ВИЧ-инфицированного субъекта сопутствующих заболеваний и даже несбалансированная/неподходящая схема АРТ.

Вместе с тем ни один из описанных в данном обзоре факторов риска не может считаться пусковым механизмом для развития иммунологического

неответа на лечение. По-видимому, в основе данного феномена лежат незаметные в норме особенности или дефекты иммунной системы, которые проявляются при запуске механизмов регенерации $CD4^+$ Т-клеток. Для выявления причин нарушения восстановления иммунной системы у части ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение, требуется тщательное исследование субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов, их рецепторного аппарата, сигнальных путей и метаболических программ, задействованных в процессе пролиферации.

Важно отметить, что лечащий врач имеет возможность исключить либо уменьшить влияние некоторых факторов риска развития иммунологического неответа на АРТ. Так, рекомендуется назначать терапию зараженным ВИЧ лицам как можно раньше. Это предотвратит разрушение пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов и поддержит их регенераторную способность. Для снижения риска развития иммунологического неответа рекомендуется принимать меры по увеличению приверженности пациентов к лечению, в том числе отслеживать побочные реакции, провоцирующие отказ от терапии; проводить разъяснительную работу. Рекомендуется контролировать динамику численности $CD4^+$ Т-клеток у пациентов, начинающих лечение. Это позволит вовремя диагностировать нарушение процесса восстановления иммунных клеток. При подозрении на иммунологический неответ рекомендуется рассмотреть возможность изменения схемы АРТ на ту, что содержит препараты с меньшей митохондриальной токсичностью. Формулировка более подробных рекомендаций лечащим врачам в настоящее время затруднена ввиду разнообразия причин формирования иммунологического неответа на АРТ и отсутствия унифицированного подхода к коррекции данного синдрома.

* * *

Работа выполнена в рамках государственного задания «Роль метаболизма $CD4^+$ Т-клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии», номер государственной регистрации темы: 121112500044-9.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jin M., Yang Z., Li J., Liu X., Wu Z. Factors Influencing Survival Status of HIV/AIDS after HAART in Huzhou City, Eastern China // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2022. Vol. 2022. P. 2787731. <https://doi.org/10.1155/2022/2787731>.
2. Yang J., Li X., Jiang M., Pan X., Song Y., Li M. et al. Successful virologic outcomes over time among HAART-treated HIV-infected patients // *AIDS Care.* 2021. P. 1–8. <https://doi.org/10.1080/09540121.2021.1981223>.

3. Kroeze S., Ondo P., Kityo C.M., Siwale M., Akanmu S., Wellington M. et al. Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 8. P. 1043–1051. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001801>.
4. Piketty C., Castiel P., Belec L., Batisse D., Si Mohamed A., Gilquin J. et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease // *AIDS*. 1998. Vol. 12, No. 7. P. 745–750. <https://doi.org/10.1097/00002030-199807000-00011>.
5. Yang X., Su B., Zhang X., Liu Y., Wu H., Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // *J. Leukoc. Biol.* 2020. Vol. 107, No. 4. P. 597–612. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.
6. Shete A., Dhayarkar S., Sangale S., Medhe U., Panchal N., Rahane G. et al. Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases // *International Journal of Infectious Diseases*. 2019. Vol. 81. P. 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.017>.
7. Noiman A., Esber A., Wang X., Bahamana E., Adamu Y., Iroezindu M. et al. Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with HIV from Africa and the United States // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, No. 1. P. 1196. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04866-z>.
8. Grabmeier-Pfistershammer K., Steinberger P., Rieger A., Leitner J., Kohrgruber N. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011. Vol. 56, No. 2. P. 118–124. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181fbab9f>.
9. Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. T cell apoptosis in HIV-infected patients with incomplete immune recovery after antiretroviral therapy // *Dokl Biol Sci.* 2013. Vol. 450. P. 189–191. <https://doi.org/10.1134/S0012496613030010>.
10. Younes S.A., Talla A., Pereira Ribeiro S., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel K.V. et al. Cycling CD4⁺ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction // *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, No. 11. P. 5083–5094. <https://doi.org/10.1172/JCI120245>.
11. Valdez H., Purvis S.F., Lederman M.M., Fillingame M., Zimmerman P.A. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy // *JAMA*. 1999. Vol. 282, No. 8. P. 734. <https://doi.org/10.1001/jama.282.8.734>.
12. Kasten S., Goldwisch A., Schmitt M., Rascu A., Grunke M., Dechant C. et al. Positive influence of the Delta32CCR5 allele on response to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infected patients // *Eur. J. Med. Res.* 2000. Vol. 5, No. 8. P. 323–328.
13. Ahuja S.K., Kulkarni H., Catano G., Agan B.K., Camargo J.F., He W. et al. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14, No. 4. P. 413–420. <https://doi.org/10.1038/nm1741>.
14. Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004. Vol. 20, No. 1. P. 111–126. <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>.
15. Rajasurur R., Booth D.R., Gouillou M., Spelman T., James I., Solomon A. et al. The role of SNPs in the alpha-chain of the IL-7R gene in CD4⁺ T-cell recovery in HIV-infected African patients receiving suppressive cART // *Genes Immun.* 2012. Vol. 13, No. 1. P. 83–93. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.65>.
16. Hodge J.N., Srinivasula S., Hu Z., Read S.W., Porter B.O., Kim I. et al. Decreases in IL-7 levels during antiretroviral treatment of HIV infection suggest a primary mechanism of receptor-mediated clearance // *Blood*. 2011. Vol. 118, No. 12. P. 3244–3253. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-323600>.
17. Fernandez S., Rosenow A.A., James I.R., Roberts S.G., Nolan R.C., French M.A. et al. Recovery of CD4⁺ T Cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. Vol. 41, No. 1. P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000188990.57760.e3>.
18. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>.
19. Pajusto M., Ihalainen N., Pelkonen J., Tarkkanen J., Mattila P.S. Human in vivo-activated CD45RO(+) CD4(+) T cells are susceptible to spontaneous apoptosis that can be inhibited by the chemokine CXCL12 and IL-2, -6, -7, and -15 // *Eur. J. Immunol.* 2004. Vol. 34, No. 10. P. 2771–2780. <https://doi.org/10.1002/eji.200324761>.
20. Allcock R.J., Windsor L., Gut I.G., Kucharsak R., Sobre L., Lechner D. et al. High-Density SNP genotyping defines 17 distinct haplotypes of the TNF block in the Caucasian population: implications for haplotype tagging // *Hum. Mutat.* 2004. Vol. 24, No. 6. P. 517–525. <https://doi.org/10.1002/humu.20100>.
21. Nasi M., Pinti M., Bugarini R., Troiano L., Lugli E., Bellodi C. et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4⁺ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients // *Immunogenetics*. 2005. Vol. 57, No. 9. P. 628–635. <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0031-z>.
22. Lenardo M., Chan K.M., Hornung F., McFarland H., Siegel R., Wang J. et al. Mature T lymphocyte apoptosis — immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment // *Annual Review of Immunology*. 1999. Vol. 17. P. 221–253. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.221>.

23. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Non-apoptotic Fas signaling // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003. Vol. 14, No. 1. P. 53–66. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00072-2](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00072-2).
24. Masson J.J.R., Cherry C.L., Murphy N.M., Sada-Ovalle I., Hussain T., Palchaudhuri R. et al. Polymorphism rs1385129 Within Glut1 Gene SLC2A1 Is Linked to Poor CD4⁺ T Cell Recovery in Antiretroviral-Treated HIV+ Individuals // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00900>.
25. Greenblatt R., Bacchetti P., Boylan R., Kober K., Springer G., Anastos K. et al. Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 8. P.e0219201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219201>.
26. Restrepo C., Gutierrez-Rivas M., Pacheco Y.M., Garcia M., Blanco J., Medrano L.M. et al. Genetic variation in CCR2 and CXCL12 genes impacts on CD4 restoration in patients initiating cART with advanced immunosuppression // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 3. P.e0214421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214421>.
27. Marimoutou C., Chene G., Mercie P., Neau D., Farbos S., Morlat P. et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996–1998 // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001. Vol. 27, No. 2. P. 161–167.
28. Tuboi S.H., Brinkhof M.W., Egger M., Stone R.A., Braitstein P., Nash D. et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007. Vol. 45, No. 1. P. 52–59. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318042e1c3>.
29. Florence E., Lundgren J., Dreezen C., Fisher M., Kirk O., Blaxhult A. et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study // *HIV Med*. 2003. Vol. 4, No. 3. P. 255–262. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2003.00156.x>.
30. Chun T.W., Justement J.S., Pandya P., Hallahan C.W., McLaughlin M., Liu S. et al. Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4⁺ T cells and CD4⁺:CD8⁺ T cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis*. 2002. Vol. 185, No. 11. P. 1672–1676. <https://doi.org/10.1086/340521>.
31. Orenstein J.M., Feinberg M., Yoder C., Schrager L., Mican J.M., Schwartzenruber D.J. et al. Lymph node architecture preceding and following 6 months of potent antiviral therapy: follicular hyperplasia persists in parallel with p24 antigen restoration after involution and CD4 cell depletion in an AIDS patient // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 16. P. 2219–2229. <https://doi.org/10.1097/00002030-19991120-00004>.
32. Ostrowski S.R., Katzenstein T.L., Thim P.T., Pedersen B.K., Gerstoft J., Ullum H. Low-level viremia and proviral DNA impede immune reconstitution in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis*. 2005. Vol. 191, No. 3. P. 348–357. <https://doi.org/10.1086/427340>.
33. Garcia F., Vidal C., Plana M., Cruceta A., Gallart M.T., Pumarola T. et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4⁺ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis*. 2000. Vol. 30, No. 2. P. 392–394. <https://doi.org/10.1086/313660>.
34. Koot M., Keet I.P., Vos A.H., de Goede R.E., Roos M.T., Coutinho R.A. et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS // *Ann. Intern Med*. 1993. Vol. 118, No. 9. P. 681–688. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-9-199305010-00004>.
35. Delobel P., Nugeyre M.T., Cazabat M., Sandres-Saune K., Pasquier C., Cuzin L. et al. Naive T-cell depletion related to infection by X4 human immunodeficiency virus type 1 in poor immunological responders to highly active antiretroviral therapy // *J. Virol*. 2006. Vol. 80, No. 20. P. 10229–10236. <https://doi.org/10.1128/JVI.00965-06>.
36. Reyes R.A., Canfield D.R., Esser U., Adamson L.A., Brown C.R., Cheng-Mayer C. et al. Induction of simian AIDS in infant rhesus macaques infected with CCR5- or CXCR4-utilizing simian-human immunodeficiency viruses is associated with distinct lesions of the thymus // *J. Virol*. 2004. Vol. 78, No. 4. P. 2121–2130. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.4.2121-2130.2004>.
37. Perfettini J.L., Nardacci R., Bourouba M., Subra F., Gros L., Seror C. et al. Critical involvement of the ATM-dependent DNA damage response in the apoptotic demise of HIV-1-elicited syncytia // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, No. 6. P.e2458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002458>.
38. Затолока П.А. Распространенность сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных лиц // *Медицинский журнал*. 2017. Т. 3, № 61. С. 95–100. [Zatoloka P.A. Prevalence of concomitant pathology in HIV-infected individuals. *Medical journal*, 2017, Vol. 3, No. 61, pp. 95–100 (In Russ.)].
39. Стрыгин А.В., Кнышова Л.П., Доценко А.М. Оценка распространенности ВИЧ-ассоциированных заболеваний на территории Волгоградской области в 2012–2016 годах // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 4, No. 38 (335). С. 48–49. [Strygin A.V., Knyshova L.P., Docenko A.M. Prevalence of HIV-associated diseases in Volgograd region during years 2012–2016. *Medical alphabet*, 2017, Vol. 4, No. 38, pp. 48–49 (In Russ.)].
40. Macias J., Pineda J.A., Lozano F., Corzo J.E., Ramos A., Leon E. et al. Impaired recovery of CD4⁺ cell counts following highly active antiretroviral therapy in drug-naive patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2003. Vol. 22, No. 11. P. 675–680. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-1015-2>.

41. Шмагель К.В., Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель Н.Г. Углубление дефицита наивных Т-клеток CD4⁺ у пациентов с ВИЧ-инфекцией при коинфицировании вирусом гепатита С // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 4. С. 15–19. [Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Saidakova E.V. Deficit deepening of naïve CD4⁺ in patients with HIV infection co-infected with hepatitis C virus. *Pacific Medical Journal*, 2018, No. 4, pp. 15–19 (In Russ.)].
42. de Oca Arjona M.M., Marquez M., Soto M.J., Rodriguez-Ramos C., Terron A., Vergara A. et al. Bacterial translocation in HIV-infected patients with HCV cirrhosis: implication in hemodynamic alterations and mortality // *J. Acquir. Immune Defic Syndr*. 2011. Vol. 56, No. 5. P. 420–427. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820ef408>.
43. Shmagel N.G., Shmagel K.V., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Chereshev V.A. Discordant response of CD4(+) T cells to antiretroviral therapy in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus is accompanied by increased liver damage // *Dokl Biochem Biophys*. 2015. Vol. 465. P. 358–360. <https://doi.org/10.1134/S1607672915060034>.
44. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E., Bredt B., Hagos E., Lampiris H. et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy // *The Journal of Infectious Diseases*. 2003. Vol. 187, No. 10. P. 1534–1543. <https://doi.org/10.1086/374786>.
45. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H., Roos M.T., Coutinho R.A., Lange J.M. et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS // *AIDS*. 2003. Vol. 17, No. 13. P. 1881–1888. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000076311.76477.6e>.
46. Greub G., Ledergerber B., Battegay M., Grob P., Perrin L., Furrer H. et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study // *Lancet*. 2000. Vol. 356, No. 9244. P. 1800–1805.
47. Lerat H., Berby F., Traubad M.A., Vidalin O., Major M., Trepo C. et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells // *J. Clin. Invest*. 1996. Vol. 97, No. 3. P. 845–851. <https://doi.org/10.1172/JCI118485>.
48. Laskus T., Radkowski M., Wang L.F., Vargas H., Rakela J. The presence of active hepatitis C virus replication in lymphoid tissue in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 // *J. Infect. Dis*. 1998. Vol. 178, No. 4. P. 1189–1192. <https://doi.org/10.1086/515682>.
49. Lucas G.M., Cheever L.W., Chaisson R.E., Moore R.D. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2001. Vol. 27, No. 3. P. 251–259. <https://doi.org/10.1097/00126334-200107010-00006>.
50. Appay V., Fastenackels S., Katlama C., Ait-Mohand H., Schneider L., Guihot A. et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients // *AIDS*. 2011. Vol. 25, No. 15. P. 1813–1822. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834640e6>.
51. Maidji E., Somsouk M., Rivera J.M., Hunt P.W., Stoddart C.A. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction // *PLoS Pathog*. 2017. Vol. 13, No. 2. P. e1006202. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006202>.
52. Magen E., Elbirt D., Agmon-Levin N., Mishal J., Stoecker Z. Eradication of *Helicobacter pylori* can facilitate immune reconstitution in HIV-1-infected immunological non-responders // *International Journal of Infectious Diseases*. 2010. Vol. 14, No. 4. P. E322–E327. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.036>.
53. Velin D., Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection // *Digestion*. 2006. Vol. 73, No. 2–3. P. 116–123. <https://doi.org/10.1159/000094043>.
54. Agace W.W., Roberts A.I., Wu L., Greineder C., Ebert E.C., Parker C.M. Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation // *European Journal of Immunology*. 2000. Vol. 30, No. 3. P. 819–826. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200003\)30:3<819::Aid-immu819>3.0.Co;2-y](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200003)30:3<819::Aid-immu819>3.0.Co;2-y).
55. Shelton M.J., Akbari B., Hewitt R.G., Adams J.M., Morse G.D. Eradication of *Helicobacter pylori* is associated with increased exposure to delavirdine in hypochlorhydric HIV-positive patients // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2000. Vol. 24, No. 1. P. 79–82. <https://doi.org/10.1097/00126334-200005010-00015>.
56. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nature medicine*. 2006. Vol. 12, No. 12. P. 1365–1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>.
57. Pakker N.G., Kroon E.D., Roos M.T., Otto S.A., Hall D., Wit F.W. et al. Immune restoration does not invariably occur following long-term HIV-1 suppression during antiretroviral therapy. INCAS Study Group // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 2. P. 203–212. <https://doi.org/10.1097/00002030-199902040-00008>.
58. Zhang F., Sun M., Sun J., Guan L., Wang J., Lu H. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China // *Biosci Trends*. 2015. Vol. 9, No. 5. P. 335–341. <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01107>.
59. Tanuma J., Matsumoto S., Haneuse S., Cuong D.D., Vu T.V., Thuy P.T.T. et al. Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam // *J. Int. AIDS Soc*. 2017. Vol. 20, No. 4. <https://doi.org/10.1002/jia2.25030>.
60. Moore D.M., Hogg R.S., Yip B., Wood E., Tyndall M., Braitstein P. et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005. Vol. 40, No. 3. P. 288–293. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000182847.38098.d1>.

61. Negredo E., Molto J., Burger D., Viciano P., Ribera E., Paredes R. et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load // *AIDS*. 2004. Vol. 18, No. 3. P. 459–463. <https://doi.org/10.1097/00002030-200402200-00012>.
62. Barrios A., Rendon A., Negredo E., Barreiro P., Garcia-Benayas T., Labarga P. et al. Paradoxical CD4⁺ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 6. P. 569–575. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000163933.14649.93>.
63. Karrer U., Ledergerber B., Furrer H., Elzi L., Battegay M., Cavassini M. et al. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 17. P. 1987–1994. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000194136.73876.9c>.
64. Robbins B.L., Wilcox C.K., Fridland A., Rodman J.H. Metabolism of tenofovir and didanosine in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, No. 6. P. 695–701. <https://doi.org/10.1592/phco.23.6.695.32189>.
65. Sohl C.D., Szymanski M.R., Mislak A.C., Shumate C.K., Amiralaie S., Schinazi R.F. et al. Probing the structural and molecular basis of nucleotide selectivity by human mitochondrial DNA polymerase gamma // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2015. Vol. 112, No. 28. P. 8596–8601. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421733112>.
66. Apostolova N., Blas-Garcia A., Esplugues J.V. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol-gamma inhibition // *Trends Pharmacol Sci*. 2011. Vol. 32, No. 12. P. 715–725. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.07.007>.
67. Ray A.S., Olson L., Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir // *Antimicrob Agents Chemother*. 2004. Vol. 48, No. 4. P. 1089–1095. <https://doi.org/10.1128/aac.48.4.1089-1095.2004>.
68. Tse K.F., Hughes N.K., Gallicchio V.S. Failure to establish long-term marrow cultures from immunodeficient mice (MAIDS): effect of zidovudine in vitro // *J. Leukoc. Biol*. 1993. Vol. 53, No. 6. P. 658–665. <https://doi.org/10.1002/jlb.53.6.658>.
69. Viora M., Di Genova G., Rivabene R., Malorni W., Fattorossi A. Interference with cell cycle progression and induction of apoptosis by dideoxynucleoside analogs // *Int. J. Immunopharmacology*. 1997. Vol. 19, No. 6. P. 311–321. [https://doi.org/10.1016/s0192-0561\(97\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0192-0561(97)00041-6).
70. Lehmann C., Jung N., Hofmann A., Cornely O.A., Wyen C., Fatkenheuer G. et al. Nucleoside-Free Boosted Double PI Regimen: Significant CD4(+) T-Cell Recovery in Patients with Poor Immunologic Response Despite Virologic Suppression // *Current HIV Research*. 2008. Vol. 6, No. 6. P.555–559. <https://doi.org/10.2174/157016208786501526>.
71. Dronda F., Moreno S., Moreno A., Casado J.L., Perez-Elias M.J., Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naïve human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression // *Clinical Infectious Diseases*. 2002. Vol. 35, No. 8. P. 1005–1009. <https://doi.org/10.1086/342695>.
72. Apostolova N., Gomez-Sucerquia L.J., Moran A., Alvarez A., Blas-Garcia A., Esplugues J.V. Enhanced oxidative stress and increased mitochondrial mass during efavirenz-induced apoptosis in human hepatic cells // *Br. J. Pharmacol*. 2010. Vol. 160, No. 8. P. 2069–2084. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00866.x>.
73. Blas-Garcia A., Apostolova N., Ballesteros D., Monleón D., Morales J.M., Rocha M. et al. Inhibition of mitochondrial function by efavirenz increases lipid content in hepatic cells // *Hepatology*. 2010. Vol. 52, No. 1. P. 115–125. <https://doi.org/10.1002/hep.23647>.
74. Gallego-Escuredo M.J., del Mar Gutierrez M., Diaz-Delfin J., Domingo C.J., Gracia M.M., Domingo P. et al. Differential Effects of Efavirenz and Lopinavir/Ritonavir on Human Adipocyte Differentiation, Gene Expression and Release of Adipokines and Pro-Inflammatory Cytokines // *Current HIV Research*. 2010. Vol. 8, No. 7. P. 545–553. <https://doi.org/10.2174/157016210793499222>.
75. Duenas-Gutierrez C., Buzon L., Pedrero-Tome R., Iribarren J.A., De Los Santos I., De la Fuente S. et al. Efficacy and Safety of Two-Drug Regimens with Dolutegravir plus Rilpivirine or Lamivudine in HIV-1 Virologically Suppressed People Living with HIV // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 4. <https://doi.org/10.3390/v15040936>.
76. Hidalgo-Tenorio C., Vinuesa D., Garcia-Vallecillos C., Munoz-Medina L., Sequera S., Javier R. et al. Rildo: Real-World Multicenter Study on the Effectiveness and Safety of Single-Tablet Regimen of Dolutegravir plus Rilpivirine in Treatment-Experienced People Living with HIV // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 12. <https://doi.org/10.3390/v14122626>.
77. Le Moing V., Thiebaut R., Chene G., Leport C., Cailleton V., Michelet C. et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen // *J. Infect. Dis*. 2002. Vol. 185, No. 4. P. 471–480. <https://doi.org/10.1086/338929>.
78. Smith K.Y., Steffens C.M., Truquenbrod A., Landay A., Al-Harhi L. Immune reconstitution after successful treatment with protease inhibitor-based and protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2002. Vol. 29, No. 5. P. 544–545. <https://doi.org/10.1097/00126334-200204150-00017>.
79. Sloand E.M., Kumar P.N., Kim S., Chaudhuri A., Weichold F.F., Young N.S. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor modulates activation of peripheral blood CD4(+) T cells and decreases their susceptibility to apoptosis in vitro and in vivo // *Blood*. 1999. Vol. 94, No. 3. P. 1021–1027.
80. Ruiz L., van Lunzen J., Arno A., Stellbrink H.J., Schneider C., Rull M. et al. Protease inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 1. P. F1–8. <https://doi.org/10.1097/00002030-199901140-00001>.

81. Cassone A., Tacconelli E., De Bernardis F., Tumbarello M., Torosantucci A., Chiani P. et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution-independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 185, No. 2. P. 188–195. <https://doi.org/10.1086/338445>.
82. Chandra S., Mondal D., Agrawal K.C. HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: protection with thymoquinone // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2009. Vol. 234, No. 4. P. 442–453. <https://doi.org/10.3181/0811-RM-317>.
83. Zhang S., Carper M.J., Lei X., Cade W.T., Yarasheski K.E., Ramanadham S. Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296, No. 4. P. E925–935. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90445.2008>.
84. Carr A., Samaras K., Chisholm D.J., Cooper D.A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance // *The Lancet*. 1998. Vol. 351, No. 9119. P. 1881–1883. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03391-1).
85. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy // *Drugs*. 2003. Vol. 63, No. 23. P. 2555–2574. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363230-00001>.
86. Rossetti B., Baldin G., Sterrantino G., Rusconi S., De Vito A., Giacometti A. et al. Efficacy and safety of dolutegravir-based regimens in advanced HIV-infected naive patients: results from a multicenter cohort study // *Antiviral Res.* 2019. Vol. 169. P. 104552. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104552>.
87. Mehari E.A., Muche E.A., Gonete K.A. Virological Suppression and Its Associated Factors of Dolutegravir Based Regimen in a Resource-Limited Setting: An Observational Retrospective Study in Ethiopia // *HIV AIDS (Auckl)*. 2021. Vol. 13. P. 709–717. <https://doi.org/10.2147/HIV.S316776>.
88. Ndashimye E., Arts E.J. Dolutegravir response in antiretroviral therapy naive and experienced patients with M184V/I: Impact in low-and middle-income settings // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 105. P. 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.018>.
89. Demeke B.F., Nigusie A.S. Time to Immunologic Recovery and Its Determinant Factors Among Adult HIV Patients Who Initiated Antiretroviral Treatment at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Ethiopia // *HIV AIDS (Auckl)*. 2021. Vol. 13. P. 1009–1014. <https://doi.org/10.2147/HIV.S336167>.
90. Fabbiani M., Borghetti A., Squillace N., Colafigli M., Taramasso L., Lombardi A. et al. Integrase Inhibitors Use and Cytomegalovirus Infection Predict Immune Recovery in People Living With HIV Starting First-Line Therapy // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2021. Vol. 86, No. 1. P. 119–127. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002525>.
91. Edwards J.K., Cole S.R., Hall H.I., Mathews W.C., Moore R.D., Mugavero M.J. et al. Virologic suppression and CD4⁺ cell count recovery after initiation of raltegravir or efavirenz-containing HIV treatment regimens // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 2. P. 261–266. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001668>.
92. Milanes-Guisado Y., Gutierrez-Valencia A., Munoz-Pichardo J.M., Rivero A., Trujillo-Rodriguez M., Ruiz-Mateos E. et al. Is immune recovery different depending on the use of integrase strand transfer inhibitor-, non-nucleoside reverse transcriptase- or boosted protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2020. Vol. 75, No. 1. P. 200–207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz421>.
93. Negredo E., Massanella M., Puertas M.C., Buzon M.J., Puig J., Perez-Alvarez N. et al. Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. Vol. 68, No. 10. P. 2358–2362. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt183>.
94. Massanella M., Negredo E., Puig J., Puertas M.C., Buzon M.J., Perez-Alvarez N. et al. Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery // *AIDS*. 2012. Vol. 26, No. 18. P. 2285–2293. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328359f20f>.
95. Lederman H.M., Williams P.L., Wu J.W., Evans T.G., Cohn S.E., McCutchan J.A. et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4⁺ cell depletion // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188, No. 12. P. 1794–1803. <https://doi.org/10.1086/379900>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 27.04.2023 г.

Сведения об авторе:

Сайдакова Евгения Владимировна — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13; e-mail: radimira@list.ru; ORCID 0000-0002-4342-5362; SPIN 8927-112.