

ДОКЛАДЫ

УДК 616...-085.373

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. Часть 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ И ВИЧ¹

А.С.Симбирцев

ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург

© А.С.Симбирцев, 2017 г.

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека ведет к снижению числа и нарушению функций Т-лимфоцитов, приводя к формированию иммунодефицитного состояния, развитию оппортунистических инфекций и рака. Парадокс инфекции вирусом иммунодефицита человека связан с одновременной активацией иммунной системы, главным образом врожденного иммунитета и синтеза цитокинов с развитием хронического системного воспаления. Иммунный ответ против данного вируса развивается сразу после инфицирования, но неэффективен для удаления вируса из организма, в том числе из-за активного противодействия самого вируса. Антиретровирусная терапия подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека до минимального уровня и частично восстанавливает работу иммунной системы, однако у ряда больных это приводит к серьезным осложнениям в виде развития воспалительного синдрома иммунного восстановления (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). Иммунотерапия при инфекции вирусом иммунодефицита человека направлена на предотвращение инфицирования и распространения вируса путем профилактической и лечебной вакцинации, в том числе пассивной вакцинации широко нейтрализующими моноклональными антителами и антихемокиновыми препаратами, а также на восстановление нарушенного иммунитета и коррекцию осложнений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, CD4+ Т-лимфоциты, цитокины, активация иммунитета, антиретровирусная терапия, иммунотерапия, вакцина против ВИЧ.

IMMUNOPATHOGENESIS OF AND PROSPECTS FOR IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR HIV INFECTION. Part 1. THE GENERAL ASPECTS OF IMMUNOLOGY AND HIV

A.S.Simbirtsev

State Institute of Pure Biological Preparations, Saint-Petersburg, Russia

Human immunodeficiency virus infection results in decreases counts and compromised functions of T-cells and the associated immunodeficiency, opportunistic infections, and cancer. The paradox of HIV infection is that all this occurs upon the activation of the immune system, mainly inborn immunity, and increased production of cytokines leading to chronic systemic inflammation. The immune response to HIV is evoked immediately upon infection; however, it fails to eliminate HIV, partly because of the active resistance of HIV to host immunity. Antiretroviral therapy is able to suppress HIV replication to a minimum and to somewhat restore the immune system; however, in many patients this is associated with serious complication manifested as the immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS. Immunotherapy for HIV infection is meant to prevent HIV infection and spread by preventive and therapeutic vaccination, including passive vaccination with broad-specificity neutralizing monoclonal antibodies and the use of anti-chemokine drugs and to restore immunity and to mitigate complications.

Key words: HIV infection, CD4+ cells, cytokines, activation of immunity, antiretroviral therapy, immunotherapy, HIV vaccine.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35>

Введение. Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ведет к нарушению функционирования иммунной системы и формированию синдрома приобретенного иммунодефицита.

¹ Доклад на конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», 17–18 октября 2016 г., Санкт-Петербург.

Синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) впервые описан в 1981 году группой американских врачей, опубликовавших наблюдения о необычном заболевании, которое характеризовалось снижением количества Т-хелперных лимфоцитов и развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Клинически это проявлялось развитием тяжелых форм пневмонии, вызванной условно патогенными микроорганизмами, и саркомы Капоши с необычно злокачественным течением. В 1983 году Люк Монтанье (L. Montagnier) во Франции и Роберт Галло (R. Gallo) в США выделили от больных и описали возбудителя СПИДа — вирус иммунодефицита человека. В дальнейшем выяснилось, что ВИЧ представлен двумя основными видами: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Распространение ВИЧ приняло характер эпидемии, и лишь в последние годы в развитых странах удалось остановить рост числа инфицированных благодаря внедрению современной высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) и проведению профилактических мероприятий. Тем не менее, сейчас в мире насчитывается около 37 млн человек, инфицированных ВИЧ (см.: www.UNAIDS.org), и проблема борьбы со СПИДом сохраняет актуальность в связи с отсутствием эффективных вакцин против ВИЧ.

В мире наиболее распространен ВИЧ-1, тогда как ВИЧ-2 вызывает более доброкачественный вариант СПИДа, встречающийся чаще в Африке. ВИЧ-1 и 2 произошли от вирусов иммунодефицита обезьян и относятся к семейству ретровирусов, роду лентивирусов. В настоящее время генетическая структура ВИЧ полностью расшифрована. Две молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК) содержат 9 генов, кодирующие 15 белков вируса. Инфицирование ВИЧ происходит следующими путями:

1. От матери к ребенку во время беременности, при родах и с грудным молоком.

2. При гетеросексуальных и гомосексуальных контактах через слизистые.

3. Инъекционный путь при употреблении наркотиков либо при случайных травмах и контакте с зараженным материалом, в том числе медперсонала.

4. При переливании зараженной крови, ее продуктов и пересадке органов.

При инъекциях или искусственном введении в организм зараженного биологического материала ВИЧ проникает в циркуляцию и разносится по всему организму, инфицируя сразу многие органы и ткани. ВИЧ может проникать в организм в виде свободного вируса либо вместе с инфициро-

ванными клетками другого человека. В случае попадания на слизистые при сексуальных контактах ВИЧ может проникать через эпителиальный слой различными путями: 1) путем трансцитоза через клетки эпителия, либо взаимодействуя с отростками дендритных клеток (ДК), находящихся между эпителиальными клетками; 2) через межклеточные пространства эпителия, где ВИЧ способен нарушать целостность базальной мембраны и функции белков плотных контактов, в том числе и за счет индукции синтеза провоспалительных цитокинов.

Специфическими рецепторами ВИЧ на клетках человека служат поверхностные молекулы CD4, экспрессированные главным образом на Т-лимфоцитах-хелперах и в меньшей степени на макрофагах, ДК, клетках микроглии, а также трансмембранные рецепторы хемокинов. Следовательно, основной мишенью патогенного действия ВИЧ в организме человека является иммунная система, которая вследствие этого оказывается подавленной и не может эффективно защитить организм от вируса. Проникая в организм человека, ВИЧ инфицирует три основных типа клеток иммунной системы, участвующих в реализации механизмов врожденного и приобретенного иммунитета:

1. Т-лимфоциты-хелперы.

2. Моноциты, макрофаги и их производные в лимфоузлах, селезенке, печени, мозге, легких, костном мозге.

3. Дендритные клетки в подслизистом слое эпителия (влагалище, прямая кишка, миндалина) и в зародышевых центрах лимфоидных органов.

ВИЧ имеет размер около 100 нм, главные поверхностные белки gp41 и gp120 являются продуктами гена *env* и обеспечивают взаимодействие вируса с клеточными рецепторами при инфицировании Т-лимфоцитов, ДК и макрофагов. Белок gp120 представляет собой тример, взаимодействующий одновременно с молекулой CD4, экспрессированной на Т-лимфоцитах-хелперах и моноцитах/макрофагах, а также с молекулами рецепторов хемокинов CXCR4 и CCR5, которые обычно называют корцепторами ВИЧ только потому, что молекула CD4 в качестве клеточного рецептора ВИЧ была открыта первой. Однако для успешного инфицирования клеток ВИЧ обязательно должен связаться и с CD4 и с рецепторами хемокинов, так как отсутствие рецепторов данных хемокинов на клетках, их мутантные формы или блокирование специфическими ингибиторами существенно снижают инфицирование клеток человека ВИЧ [1, 2]. На молекуле

gp120 участки взаимодействия ВИЧ с CD4, ответственные за проникновение вируса в клетку, расположены в области аминокислотных остатков 420–469 и 254–274. На молекуле CD4 области взаимодействия с поверхностными белками ВИЧ локализованы в N-концевом участке V домена (аминокислотные остатки 31–57 и 81–94).

Клинико-иммунологические проявления ВИЧ-инфекции. В иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции и СПИДа решающее значение имеют две основные составляющие:

1. Прогрессивное значительное снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов с нарушением формирования клеточного иммунитета, приводящих к развитию оппортунистических инфекций и опухолей, в норме контролируемых здоровой иммунной системой. Оппортунистические инфекции и опухоли у больных СПИДом достаточно полно описаны [3]. Все эти заболевания были известны и раньше, но у иммунокомпрометированных больных СПИДом они отличаются часто атипичным течением и гистопатологическими проявлениями, более высокими титрами высева патогенов, труднее поддаются лечению и гораздо чаще рецидивируют.

2. Парадоксальная активация иммунной системы, несмотря на минимальный уровень репликации ВИЧ на фоне АРВТ, вызванная активацией макрофагов и ДК с индукцией синтеза провоспалительных цитокинов, а также нарушением функций эндотелиальных клеток, развитием хронического воспаления и повреждением тканей.

Появление детектируемого количества ВИЧ в плазме крови наблюдается на 21–28-й день после инфицирования, и уровень вирусной нагрузки продолжает экспоненциально расти примерно до сорого дня, после чего наступает стадия плато, соответствующая длительной хронической фазе ВИЧ-инфекции [4]. В первые недели после инфицирования развивается так называемая острая стадия ВИЧ-инфекции, которая характеризуется очень высоким уровнем вирусной нагрузки, распространением ВИЧ в лимфоретикулярной системе и массивной гибелью CD4+ Т-лимфоцитов либо путем апоптоза через активацию каспазы 3, либо пироптоза с активацией каспазы 1 [5]. При этом оба процесса сопровождаются формированием специфического противовирусного иммунитета, интенсивным синтезом многих цитокинов и развитием тканевого воспаления. Острая стадия ВИЧ-инфекции часто манифестирует, как и некоторые другие острые вирусные инфекции. Клинически это про-

является лихорадкой, болью в горле, лимфоаденопатией, диареей и формированием системного мононуклеозоподобного синдрома. Эти симптомы системного воспаления обусловлены интенсивным синтезом провоспалительных цитокинов и цитокиновым штормом, характерным для острого ответа на многие вирусные и бактериальные патогены. Лабораторным подтверждением этого факта служат значительно повышенные уровни в плазме периферической крови основных провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО) и некоторых других [6]. Вслед за короткой острой фазой ВИЧ-инфекции начинается стадия сероконверсии, когда в плазме крови появляются антитела против вируса как следствие развития иммунного ответа на ВИЧ. К сожалению, эти антитела не в состоянии нейтрализовать вирус и служат лишь свидетелями развития ВИЧ-инфекции, тем не менее, будучи важным объектом лабораторной иммунодиагностики.

Количественные и функциональные изменения основных популяций лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Для ВИЧ-инфекции характерно прогрессивное снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов и параллельное нарастание уровня CD8+ Т-клеток с резким падением их соотношения. Иммунологическая недостаточность при СПИДе связана не только со снижением абсолютного числа, но и с функциональными нарушениями CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов, а именно Т-хелперов I типа (Тх1). ВИЧ поражает оба типа Т-хелперов, но в Тх1 вирус встраивается в геном рядом с регуляторными последовательностями гена ИЛ-2, подавляя продукцию ИЛ-2, являющегося главным Т-клеточным ростовым фактором. У ВИЧ-инфицированных Тх1 синтезируют существенно меньшие количества ИЛ-2 и интерферон гамма (ИФН- γ) по сравнению с клетками здоровых лиц, и эти нарушения нарастают по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции [7]. В случае инфицирования Тх2 синтез ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-10 и, соответственно, функциональная активность Тх2 не нарушаются [8]. Снижение продукции ИЛ-2 и ИФН- γ является одним из важнейших механизмов нарушения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, активации натуральных киллеров (НК) (natural killer cells, NK cells) и макрофагов при ВИЧ-инфекции. Такое дифференцированное подавление функций Тх1 за счет блокады синтеза их уникальных цитокинов приводит к развитию иммунологической недостаточности с нарушением в первую очередь клеточного иммунитета.

Уже первые исследования состояния иммунной системы на разных стадиях СПИДа показали, что у больных, наряду с прогрессивным снижением общего количества CD4+ Т-лимфоцитов, наблюдается рост субпопуляции CD4+ и CD8+ клеток, экспрессирующих активационный маркер CD38, и их число (особенно CD8+CD38+ клеток) служит более информативным признаком быстрой прогрессии заболевания, чем даже уровни вирусной репликации или повышенные уровни таких активационных маркеров системы врожденного иммунитета, как неоптерин и $\beta 2$ -микроглобулин [9, 10]. Таким образом, при ВИЧ-инфекции на фоне снижения числа Т-хелперов происходит активация ряда показателей и врожденного и приобретенного иммунитета, при этом дисбаланс в системе приобретенного иммунитета играет решающую роль в иммунопатогенезе СПИДа.

Важнейшим фактором контроля за чрезмерной пролиферацией Т-лимфоцитов и гиперактивацией иммунной системы служат регуляторные CD4+ Т-лимфоциты (Трег), экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2 (CD25) и транскрипционный фактор forkhead box P3 (Foxp3). В норме при введении в организм патогенов и развитии инфекционного процесса происходит активация Трег и подавление ими избыточной активации иммунной системы для нормального завершения противинфекционного иммунного ответа и предотвращения повреждения тканей. В иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции роль Трег может рассматриваться по-разному. С функциями Трег может быть связан неэффективный противовирусный ответ, но с другой стороны, Трег могут иметь положительное действие в плане подавления гиперактивации иммунной системы у ВИЧ-инфицированных. Однозначного ответа на этот вопрос пока не найдено, так как есть данные, что у ВИЧ-инфицированных повышено количество этой популяции Т-лимфоцитов [11–13], но есть и более новые результаты, указывающие на снижение числа Трег при ВИЧ-инфекции [14, 15]. Также важно, что Трег являются субпопуляцией CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR4 и CCR5, и, следовательно, сами могут быть инфицированы ВИЧ с нарушением фенотипа и функциональных характеристик [16]. По-видимому, нарушенная функциональная активность Трег служит причиной отсутствия должного контроля за гиперактивацией иммунной системы при ВИЧ-инфекции [17].

Одним из резервуаров ВИЧ в организме также являются инфицированные вирусом покоящиеся CD4+ Т-лимфоциты памяти. ВИЧ в этих клетках очень медленно реплицируется, поэтому он не чувствителен к АРВТ и невидим для противовирусного иммунного ответа [18]. Подобные резервуары ВИЧ формируются уже в первые дни после инфицирования, пока еще нет выраженной вiremии, и сохраняются длительное время в мозге, селезенке, легких, жировой ткани и в других органах [19].

Переходя с клеточного на организменный уровень, следует отметить, что репликация ВИЧ наиболее активно проходит в CD4+ Т-лимфоцитах во вторичных лимфоидных органах. ВИЧ попадает в них сразу после инфицирования, приводит к ремоделированию структуры лимфоидной ткани и длительно сохраняется в клетках зародышевых центров гиперплазированных лимфоидных фолликулов, формируя резервуары вируса в организме [4, 20]. Гистологическая картина нарушений структуры лимфоидных органов при лимфоаденопатии, связанной с ВИЧ-инфекцией, характеризуется гиперплазией фолликулов с нарушением цитоархитектоники и их последующей инволюцией, сопровождающейся отложением коллагена и неамилоидных субстанций [21]. В гиперплазированных зародышевых центрах лимфатических узлов наблюдается необычное накопление особого типа CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов — фолликулярных Т-хелперов (Тфх), которые отличаются от известных типов Тх1, Тх2, Тх17, и чьи функции связаны с осуществлением помощи В-лимфоцитам в синтезе антител непосредственно в лимфатических узлах. При ВИЧ-инфекции наивные CD4+ Т-лимфоциты в лимфоузлах активируются под влиянием антигенов вируса с участием ДК. Это приводит к гиперплазии зародышевых центров с массивной экспансией В-лимфоцитов и накоплением Тфх. Однако активация ДК компонентами ВИЧ вызывает интенсивный синтез провоспалительных цитокинов, негативно влияющих на функции фолликулярных В-лимфоцитов [22]. Тфх экспрессируют повышенные количества рецепторов PD-1, а ДК в гиперплазированных фолликулах — PD-1-лиганд. Взаимодействие PD-1-PD-1-лиганд приводит к ограничению пролиферации, подавлению синтеза цитокинов и индукции апоптоза Тфх [23]. Поэтому активированные при ВИЧ-инфекции Тфх, несмотря на увеличение количества, возможно, не являются полностью функционально активными и не выполняют задачи оптимальной помощи

В-клеткам в синтезе антител против ВИЧ и организации противовирусного ответа в целом.

Взаимодействие ВИЧ с макрофагами и дендритными клетками. Что касается макрофагов, то после инфицирования ВИЧ происходит сдвиг исходного фенотипа (CD14++CD16-) в направлении клеток с провоспалительными фенотипами (CD14+CD16+) и (CD14++CD16+), экспрессирующих также маркер апоптоза PD1 [24] и синтезирующих провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, некоторые хемокины, растворимые варианты поверхностных молекул CD14 и CD163, неоптерин. Эти изменения коррелируют с высокой вирусемией и падением числа CD4+ Т-лимфоцитов [25, 26]. Моноциты/макрофаги с данными фенотипами имеют повышенную миграционную активность, связанную с экспрессией хемокиновых рецепторов CCR5 и CX3C. Возможно, с данными клетками связана активная диссеминация вируса по органам и тканям организма и формирование резервуаров ВИЧ [27].

ВИЧ в 10–100 раз более успешно инфицирует Т-лимфоциты-хелперы по сравнению с ДК, и это, вероятно, связано с меньшей плотностью экспрессии молекул CD4 на макрофагах и ДК, среди которых инфицированными становятся 1–3% от общей популяции [28, 29]. ВИЧ может инфицировать ДК также с участием мембранного рецептора CD209, относящегося к семейству молекул адгезии [30]. Макрофаги и ДК играют важную роль в иммунопатогенезе СПИДа, так как существенным моментом взаимодействия ВИЧ с макрофагами является тот факт, что вирус находится в этих клетках, главным образом, в латентной форме интегрированным в геном. В отличие от CD4+ Т-лимфоцитов они относительно нечувствительны к цитопатическому действию ВИЧ, поэтому вирус может не только длительно существовать в этих клетках, но и транспортироваться в различные участки тела, например в легкие и мозг. Тканевые макрофаги и их производные, в частности клетки микроглии мозга, могут служить главным резервуаром ВИЧ в организме.

Первичное инфицирование ВИЧ приводит к синтезу плазматоидными ДК интерферона, но не стимулирует одну из других их главных функций — представление антигена и созревание в антигенпредставляющие клетки. Это является уникальной особенностью ВИЧ, так как другие РНК-содержащие вирусы, например вирус гриппа, адекватно активируют и ту и другую функцию. Инфицирование ВИЧ приводит к усилению продукции ДК

интерферона, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что служит одним из факторов распространения вируса и прогрессии ВИЧ-инфекции [31]. В то же время ВИЧ подавляет продукцию ДК ИЛ-12, иницирующего экспрессию транскрипционного фактора T-bet и дифференцировку Т-лимфоцитов в Th1, блокируя за счет этого противовирусный клеточный иммунный ответ [32].

Роль врожденного противовирусного иммунитета и системы интерферона в защите от ВИЧ-инфекции. Механизмы врожденного иммунитета включаются для борьбы с ВИЧ на самых ранних этапах его проникновения в организм человека, однако они не в состоянии противостоять активной репликации и распространению вируса по органам и тканям. Связывание тримера gp120 ВИЧ с клеточными мембранными рецепторами ведет к интернализации и попаданию вируса в цитоплазму Т-лимфоцитов или макрофагов и ДК. Проникнув в цитоплазму клеток, ВИЧ сталкивается с целой системой внутриклеточных паттерн-распознающих рецепторов (ППР), служащих для узнавания чужеродных вирусных структур, запуска синтеза интерферона, провоспалительных цитокинов и активации других механизмов врожденного противовирусного иммунитета.

Система интерферонов I и III типов, насчитывающая около 20 цитокинов, имеющих сходство в строении рецепторов, считается главной в защите от вирусных инфекций. ИФН синтезируются многими типами клеток, включая лейкоциты, фибробласты, дендритные и эпителиальные клетки, в ответ на попадание вирусов в организм. Основное преимущество этой системы противовирусной защиты заключается в том, что ИФН подавляет репликацию любых типов вирусов путем индукции экспрессии более 300 интерферон-стимулированных генов (ИСГ), продукты которых блокируют различные стадии жизненного цикла вирусов, включая инфицирование клеток, «разделение» в цитоплазме, репликацию, сборку вирионов и выход из клеток. Кроме того, ИФН обладает плейотропным иммуностимулирующим действием, вовлекая в организацию противовирусной защиты Т-лимфоциты, ДК, НК-клетки, макрофаги и другие типы лейкоцитов, где происходит активация представления вирусных антигенов, усиление неспецифического и специфического киллинга вирусинфицированных клеток-мишеней. ВИЧ обладает способностью подавлять синтез ИФН, и у ВИЧ-инфицированных лиц отмечено нарушение продук-

ции ИФН как моноклеарами периферической крови, так и ДК — главными продуцентами интерферона альфа (ИФН- α) в организме. В культуре под действием ВИЧ эти клетки слабо синтезировали ИФН, более того ВИЧ существенно подавлял синтез ИФН под действием известного агониста TLR-7 имиквимода (imiquimod) [33].

Несмотря на существующие механизмы блокады, взаимодействие компонентов ВИЧ с цитоплазматическими ПРР через активацию транскрипционных факторов IRF3 и IRF7 все же индуцирует синтез интерферона I типа и интерферон-стимулированных белков. Среди них основными являются РНКазы L, расщепляющая вирусную РНК, тетерин, APOBEC, TRIM-5 α , Mx2, Schlafen-11, SAMHD1, cGAS и некоторые другие [34–36]. Однако еще в ранних работах по влиянию интерферонов на защиту от ВИЧ было показано, что они способны частично подавлять репликацию ВИЧ, но этого недостаточно для полной остановки размножения и распространения вируса [37]. Отчасти это может быть связано с подавлением ВИЧ не только синтеза, но и биологической активности ИФН, а именно с активным противодействием ВИЧ цитоплазматическим продуктам ИСГ клеток человека. Например, вирусный белок Vif блокирует активность APOBEC [38], а белок Vpr связывает тетерин [39], то есть в геноме ВИЧ присутствуют факторы прямого блокирования механизмов врожденного противовирусного иммунитета. Следовательно, даже назначение больным с ВИЧ-инфекцией препаратов рекомбинантного ИФН не будет полностью оправдывать ожидаемый противовирусный эффект.

Помимо прямого действия против ВИЧ за счет индукции экспрессии ИСГ, интерфероны стимулируют антивирусную активность НК-клеток, лизирующих инфицированные ВИЧ клетки-мишени, в том числе инфицированные CD4+ Т-лимфоциты [40], и это служит еще одним механизмом врожденного противовирусного иммунитета. Важная роль НК-клеток в контроле ВИЧ-инфекции подтверждается наблюдениями в группах лиц высокого риска, которые остаются неинфицированными ВИЧ. У них отмечена повышенная активность НК-клеток и непропорционально высокая встречаемость (по сравнению с общей популяцией) аллелей защитных генов рецепторов НК-клеток: KIR3DL1 и KIR3DS1 [41].

ИФН синтезируется как в острой, так и в хронической стадиях ВИЧ-инфекции, причем в послед-

нем случае уровни ИФН коррелируют с вирусной нагрузкой, низкими уровнями CD4+ Т-лимфоцитов и другими маркерами прогрессии заболевания, указывая на то, что ИФН при хронизации ВИЧ-инфекции не выполняет своих защитных противовирусных функций [42]. При экспериментальном инфицировании макак-резус вирусом иммунодефицита обезьян искусственная блокада рецепторов интерферона I типа приводила к снижению экспрессии ИСГ, увеличению распространения вируса, ускоряла падение числа CD4+ Т-лимфоцитов и прогрессирование в стадию СПИДа. Назначение обезьянам препаратов ИФН сразу после инфицирования предотвращало развитие системной инфекции, однако длительное применение ИФН приводило к утрате способности стимулировать экспрессию противовирусных генов и заканчивалось ускорением распространения вируса из-за быстрой утраты Т-лимфоцитов [43]. Видимо, действие ИФН при ВИЧ-инфекции зависит от стадии болезни: в острой стадии ИФН способен в какой-то мере оказывать противовирусное действие, но его постоянная длительная продукция в последующих фазах ВИЧ-инфекции оказывает неблагоприятное воздействие на иммунную систему, при этом на фоне АРВТ уровни ИФН в циркуляции снижаются [42]. Эти факты подтверждают губительные последствия длительного синтеза цитокинов и формирования хронического воспаления при развитии ВИЧ-инфекции.

Провоспалительные цитокины в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции. Активация транскрипционного фактора NF- κ B ведет к запуску синтеза группы провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулирующих воспаление и привлечение различных типов лейкоцитов в ткани, где реплицируется вирус. Однако развивающееся воспаление тоже не может остановить размножение ВИЧ, более того, вирус использует привлекаемые клетки как новые мишени, с их помощью проникает в подслизистые лимфоидные образования и далее в лимфатические узлы, где уже через 3–4 недели после первичного инфицирования наблюдается значительное истощение по количеству CD4+ Т-лимфоцитов и локальное нарушение функционирования иммунной системы [44, 45].

Пик синтеза большинства цитокинов в острой фазе ВИЧ-инфекции наблюдается с 5-го по 20-й день, при этом первыми, но ненадолго, повышаются уровни ИФН- α , ИЛ-15 и IP-10. Также быстро, но более продолжительно возрастают уровни

ФНО, ИЛ-18 и хемокина CXCL10. В виде второй волны происходит повышение содержания в плазме других провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и ИФН- γ , а последним идет увеличение уровня противовоспалительного и иммунорегуляторного цитокина ИЛ-10 [6].

В уникальном исследовании по динамическому наблюдению за когортой здоровых гомосексуалистов с высоким риском инфицирования ВИЧ продемонстрировано, что сразу вслед за инфицированием и появлением вирусной нагрузки нарастают концентрации в плазме крови нескольких цитокинов, и между их уровнями была высокая положительная корреляция [46]. Инфицированные с быстрой прогрессией заболевания имели более ранний и выраженный подъем уровней цитокинов по сравнению с лицами с медленной прогрессией ВИЧ-инфекции. Первыми уже через 2 недели после инфицирования у них повышались уровни ФНО, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), IP-10. Затем их уровни несколько снижались параллельно со снижением вирусной нагрузки, указывая на то, что активная репликация ВИЧ служит движущей силой запуска синтеза цитокинов. На 4–5-й неделе после инфицирования у лиц с быстрой прогрессией были значительно повышены уровни ФНО, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , RAIL-1, Г-КСФ и ИФН- γ , а далее через 2 месяца ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН- α 2, MIP-1 β , фактор роста фибробластов 2 (ФРФ-2), GM-КСФ, и это сопровождалось частичным восстановлением уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Позже всего отмечалось увеличение уровней ИЛ-6, VEGF и ИЛ-13, которые были максимальными через 3 месяца. От 180 дней до трех лет наблюдения в плазме крови оставались повышены уровни GM-КСФ, ИФН- α 2, ИЛ-12p70, IP-10 и VEGF [46].

По мере перехода в подострую стадию клинические проявления острого системного воспаления угасают, и постепенно снижаются уровни цитокинов, но не все из них нормализуются полностью [6]. При развернутой клинической стадии СПИДа уровни провоспалительных цитокинов вновь повышаются, видимо, за счет общего снижения иммунологической реактивности, повышенного проникновения в организм патогенов и активации ими клеток врожденного иммунитета. Уровни каждого из трех важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17) отрицательно коррелировали с числом CD4+ Т-лимфоцитов перифериче-

ской крови и оказались значительно выше у пациентов с числом Т-клеток <200 в мм³ по сравнению с пациентами, у которых CD4+ Т-лимфоциты находились в интервале 200–300 клеток в мм³ [47].

ФНО является одним из ключевых провоспалительных цитокинов и имеет целый ряд биологических эффектов, пересекающихся с ИЛ-1 и ИЛ-6. Уровни ФНО и растворимых рецепторов ФНО в плазме крови пациентов повышены на всех стадиях прогрессирования ВИЧ-инфекции. Более высокие уровни обеих молекул обнаружены при развитии сопутствующих инфекций, особенно на стадии СПИДа, что, видимо, связано с дополнительной стимуляцией синтеза ФНО под действием различных оппортунистических патогенов. Какую роль выполняет ФНО в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции?

С одной стороны, некоторые цитокины — члены семейства ФНО — важны для организации противовирусной защиты, а именно активации специфических Т-лимфоцитов, направленных против антигенов ВИЧ. С другой стороны, ФНО и некоторые другие провоспалительные цитокины, синтезируемые в ответ на распознавание вируса паттерн-распознающими рецепторами врожденного иммунитета, могут участвовать в реактивации и усилении репликации ВИЧ [48]. Дело в том, что экспрессия гена ФНО под влиянием ВИЧ осуществляется с участием транскрипционных факторов (NF- κ B и других), но те же факторы усиливают экспрессию генов ВИЧ путем связывания с общими участками в промоторной области генов. ФНО обладает способностью усиливать репликацию ВИЧ в зараженных клетках, и механизм этого явления связан с высокой гомологией между регуляторными участками вирусных генов и генами защитных и провоспалительных факторов, индуцируемыми под действием ФНО. Вирусные белки Vrg, Tat и Nef за счет механизма молекулярной мимикрии взаимодействуют с внутриклеточными транскрипционными факторами NF- κ B, AP-1, JNK и усиливают сигналинг в инфицированных ВИЧ клетках, в частности в макрофагах, и повышают активацию LTR вируса. Кроме того, вирусный белок Nef усиливает экспрессию ИЛ-6 и ряда других провоспалительных цитокинов и хемокинов MIP-1 альфа и MIP-1 бета, приводя к еще большей активации сигнальных путей, связанных с NF- κ B, а это и нужно для усиления репликации ВИЧ [49–51].

В ходе нормальной воспалительной реакции ФНО служит одним из физиологических индукторов экс-

прессии генов функциональной активации лимфоцитов, но для зараженных клеток, содержащих вирус в латентном состоянии, он, вследствие идентичности структуры промоторной области генов, становится фактором, вызывающим также экспрессию вирусных белков. Возможно, аналогичное действие оказывают и другие цитокины, участвующие в активации Т-лимфоцитов. Отдельные клинические испытания свидетельствуют, что анти-ФНО терапия улучшает состояние больных с ВИЧ-инфекцией [52], однако к этому подходу нужно относиться с большой осторожностью, так как проведение анти-ФНО терапии у больных аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями иногда приводит к иммуносупрессии и реактивации оппортунистических патогенов. Естественно, для ВИЧ-инфицированных такая ситуация абсолютно неприемлема.

Другим важным для иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции провоспалительным цитокином является ИЛ-17, синтезируемый Тх17. CD4+ Т-лимфоциты в лимфоидной ткани кишечника (gut-associated lymphoid tissue, GALT), относящиеся к субпопуляции Тх17, являются главными мишенями для инфицирования ВИЧ вследствие очень высокой экспрессии хемокинового рецептора CCR5, и поэтому именно эти клетки быстро утрачиваются в начале ВИЧ-инфекции [53]. Так как Тх17 синтезируют ИЛ-17 и ИЛ-22, стимулирующие привлечение и активацию нейтрофилов, ответственных за резистентность против бактерий и грибов и целостность эпителия кишечника, их потеря играет важную роль в патогенезе СПИДа. То же относится к утрате Тх22, синтезирующих ИЛ-22 независимо от ИЛ-17, так как снижение их количества в подслизистом слое кишечника коррелирует с общей активацией иммунной системы и транслокацией бактерий [54]. Утрата CD4+ Т-лимфоцитов подслизистого слоя кишечника происходит очень рано после инфицирования ВИЧ, и эти клетки практически не восстанавливаются даже на фоне многолетней АРВТ. Механизм этого явления во многом связан с тем, что у ВИЧ-инфицированных снижается число периферических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих homing рецепторы CCR9 и $\beta 7$, благодаря которым они проникают в подслизистый слой. Главным образом это касается CD4+ Т-лимфоцитов, и их число не достигает уровня здоровых лиц при проведении АРВТ [55].

Хемокины как отдельное большое подсемейство цитокиновых регуляторов хемотаксиса лейкоцитов

привлекают особое внимание в плане их участия в патогенезе ВИЧ-инфекции. Оказалось, что СС хемокины RANTES (CCL5), MIP-1 α (CCL3) и MIP-1 β (CCL4) могут ингибировать инфицирование клеток ВИЧ [56]. В дальнейшем удалось доказать, что хемокиновые рецепторы CXCR4 и CCR5 не меньше, чем известный рецептор CD4, необходимы для попадания ВИЧ в цитоплазму клеток. В отсутствие рецепторов хемокинов ВИЧ связывается с клетками через CD4, но последующий процесс интернализации не наступает. Данные хемокиновые рецепторы играют разную роль в процессе инфицирования клеток ВИЧ. CCR5 важен в начале ВИЧ-инфекции, независимо от пути инфицирования, а взаимодействие вируса с CXCR4 играет роль на более продвинутых стадиях при наличии иммунодефицита [57]. С другой стороны, многие хемокины, как и группа провоспалительных цитокинов, синтезируются при инфицировании клеток под действием вирусных белков gp120, Tat, Nef, p17 и могут усиливать репликацию ВИЧ в макрофагах и ДК [58]. Таким образом, роль хемокинов в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции неоднозначна. Хемокины могут не только блокировать инфицирование ВИЧ, связываясь со своими клеточными рецепторами, но и усиливать репликацию ВИЧ, а также привлекать новые клетки, служащие мишенями для инфицирования вирусом и за счет этого способствовать распространению ВИЧ по организму [59].

Парадокс иммунопатогенеза СПИДа заключается в том, что, несмотря на подавление клеточного иммунитета, противоинойфекционной и противоопухолевой защиты, у инфицированных ВИЧ пациентов отмечено состояние активации иммунной системы по показателям увеличения числа клеток, экспрессирующих активационные маркеры, и повышения содержания ряда провоспалительных цитокинов и других провоспалительных маркеров в циркуляции [60]. В первую очередь это связано со стимуляцией клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета. Как и многие другие вирусы, ВИЧ имеет в своем составе патоген-ассоциированные молекулярные паттерны или структуры, служащие лигандами Толл-подобных рецепторов клеток миеломоноцитарного ряда. Активация Толл-подобных рецепторов приводит к стандартной провоспалительной реакции, сопровождающейся синтезом интерферона и провоспалительных цитокинов, и это происходит даже при минимальных уровнях репликации ВИЧ на фоне АРВТ. Во-вторых, при ВИЧ-инфекции в подслизи-

стом слое эпителия кишечника резко снижено содержание Т-лимфоцитов, особенно Тх17, играющих главную роль в защите от проникновения бактерий кишечника. В результате происходит неконтролируемая транслокация бактерий из просвета кишки и появление в тканях и в кровотоке бактериальных производных, обладающих провоспалительными свойствами: липополисахаридов, пептидогликанов и др. Их действие связано с индукцией синтеза провоспалительных цитокинов и может проявляться и на тканевом, и на системном уровнях в виде активации воспалительной реакции и поддержания хронического воспаления [61]. В-третьих, поддержание воспаления может быть связано со слабым контролем со стороны приобретенного иммунитета оппортунистических патогенов, число которых возрастает и дает дополнительную неадекватную нагрузку на систему врожденного иммунитета. Типичная реакция этой системы на встречу с любым патогеном — активация воспаления за счет синтеза провоспалительных цитокинов. Возможно, повышенный синтез этих медиаторов приводит к гиперактивации и нарушениям нормального функционирования эндотелия с последующим развитием патологии многих органов и систем, включая центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, печень, легкие и др.

Т-клеточный противовирусный иммунитет. Для осуществления контроля за репликацией ВИЧ решающее значение имеют цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты-киллеры (Тк). Специфические CD8+ Тк, распознающие антигены ВИЧ и убивающие инфицированные ВИЧ клетки, формируются в самом начале ВИЧ-инфекции. При экспериментальном инфицировании макаков вирусом иммунодефицита обезьян удаление CD8+ Т-лимфоцитов приводило к развитию неконтролируемой виремии. При возвращении в организм инфицированных обезьян CD8+ Т-лимфоцитов вирусная нагрузка падала и при острой и при хронической стадии инфекции [62]. CD8+ Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-2, ИФН- γ , трансформирующий ростовой фактор бета (ТРФ- β), ФНО, а также многие хемокины, включая RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , однако их роль в выполнении Т-клетками защитных функций не совсем ясна [63]. Тем не менее, сравнение уровней синтеза цитокинов CD8+ Т-лимфоцитами показало, что у группы элитных контроллеров число CD8+ Т-лимфоцитов периферической крови было одинаковым с группой пациентов с хронической ВИЧ-

инфекцией, но продукция ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО в пересчете на одну клетку оказалась существенно выше, и особенно это касалось ИЛ-2 [64, 65]. Следовательно, не число, а функциональные свойства CD8+ Т-лимфоцитов могут коррелировать с защитой от ВИЧ.

Роль антител в защите от ВИЧ. После инфицирования ВИЧ первыми появляются антитела против gp120, не взаимодействующие с нативным тримером этого белка на поверхности вируса. Они могут участвовать только в фагоцитозе ВИЧ. Антитела, связывающие функциональный тример gp120, взаимодействующий с CD4-молекулой, появляются через 3 месяца после инфицирования, но они нейтрализуют только «начальный» вирус и не способны связывать возникающие мутантные формы ВИЧ. Нейтрализующие антитела с широким спектром связывания различных мутантных форм ВИЧ появляются лишь через несколько лет. Они могут контролировать ВИЧ-инфекцию, но обычно это бывает поздно, так как уже развивается стадия СПИДа [66].

Для установления эпитопов вирусной молекулы gp120, с которыми связываются нейтрализующие ВИЧ антитела, использованы разные подходы, но наиболее ценная информация получена при анализе участков gp120, распознаваемых нейтрализующими антителами из сывороток ВИЧ-инфицированных. В настоящее время охарактеризованы и получены в виде рекомбинантных молекул многие десятки таких нейтрализующих антител, среди которых особенно интересны так называемые широко нейтрализующие антитела, способные связывать многие мутантные формы ВИЧ [67, 68]. Их получают, выделяя В-клетки памяти у ВИЧ-инфицированных больных и затем клонируя гены легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов из клеток, продуцирующих антитела с нужными свойствами.

Связывающие ВИЧ антитела из сывороток инфицированных пациентов позволили определить несколько эпитопов на внешних молекулах gp120 и gp41, взаимодействие с которыми приводит к нейтрализации вируса. Это эпитопы в зоне мембранного проксимального участка gp41 вблизи вирусной оболочки, эпитопы в зоне CD4-связывающего участка gp120 и гликопротеиновые богатые маннозой эпитопы на внешнем домене gp120 [69]. Широко нейтрализующие антитела обеспечивают полную иммунную защиту (стерильный иммунитет) при введении обезьянам, инфицированным химерными вирусами обезьян и человека [70],

и гуманизированным мышам, зараженным ВИЧ-1 [71], причем для проявления защитного эффекта нужно взаимодействие с клеточными Fc-рецепторами, то есть важна роль антитело-опосредованного фагоцитоза [72]. Такие антитела имеют очень высокий терапевтический потенциал и могут быть получены и использованы на ранних стадиях болезни в виде генно-инженерных терапевтических моноклональных антител. Вероятно, их даже можно использовать для удаления ВИЧ из латентных резервуаров, а также для анализа молекулярных структур, с которыми связываются данные антитела, для создания иммуногенов с целью эффективной вакцинации [69].

Безусловно, роль антител при ВИЧ-инфекции двойка, так как ВИЧ оказывает ингибирующее действие на иммунную систему также за счет гомологии отдельных участков аминокислотной последовательности вирусных белков с такими важными молекулами иммунной системы, как ИЛ-2, альфа-1-тимозин, HLA-DR антигены. В процессе иммунного ответа против ВИЧ образующиеся к вирусным белкам антитела способны реагировать с важнейшими для функционирования иммунной системы медиаторами и антигенами гистосовместимости и блокировать их активность. Механизм антигенной мимикрии может приводить к развитию аутоиммунного компонента в процессе развития СПИДа. ВИЧ также активно воздействует на систему комплемента, которая способна лизировать вирусные частицы, но поверхностный белок ВИЧ gp41 связывается с отдельными белками комплемента и блокирует их активность, а также снижает экспрессию рецептора компонента комплемента C3, подавляя хемотаксис моноцитов и комплемент-зависимый лизис инфицированных клеток [73, 74].

Механизмы естественного контроля ВИЧ-инфекции. Изучение распространения ВИЧ в группах риска показало, что некоторые люди гораздо меньше подвержены инфицированию ВИЧ, и это связано с генетическими особенностями функционирования системы хемокинов [75]. Наличие дефектных рецепторов хемокинов либо увеличение количества хемокинов, конкурирующих за эти рецепторы с ВИЧ, существенно уменьшают возможность инфицирования клеток вирусом. Очень незначительная часть людей, имеющих контакт с ВИЧ, вообще не подвержена заражению вирусом [76]. Это связано с наличием в геноме гомозиготной делеции 32 аминокислот в последовательности гена хемокинового рецептора CCR5, препятствующей

взаимодействию ВИЧ с данным рецептором и инфицированию клеток [77]. Все остальные известные на сегодняшний день смысловые мутации и варианты полиморфизма генов, часть из которых приведены в настоящем обзоре, всего лишь влияют на степень восприимчивости к инфицированию ВИЧ и на более или менее злокачественное протекание ВИЧ-инфекции. В среднем число носителей гомозиготного варианта мутации CCR5/32, практически полностью защищающей от инфицирования ВИЧ, составляет около 1%, и около 10% людей являются носителями гетерозиготных вариантов, значительно ослабляющих вероятность инфицирования. В Европе высокий процент носителей мутаций в хемокиновых рецепторах, возможно, связан с протекавшими в Средние века эпидемиями чумы, так как у носителей таких мутаций чума протекает в более легкой форме, что свидетельствует о давлении патогена на популяцию [75].

Исследования в когортах лиц с высоким риском инфицирования показали, что другим важным фактором скорости прогрессии ВИЧ-инфекции, но не защиты от инфицирования, являются определенные аллели генов главного комплекса гистосовместимости, такие как HLA-B*5701, HLA-B*5703, HLA-B*5801, HLA-B27 и HLA-B51. Наличие этих аллелей ассоциировано с более эффективным контролем ВИЧ со стороны иммунной системы и более медленной прогрессией ВИЧ-инфекции, что связано с более эффективным представлением Т-лимфоцитам консервативных эпитопов вирусного белка Gag [78]. Связь этих генов с прогрессией ВИЧ достаточно исчерпывающе описана в недавних обзорах [75, 79].

Вне связи с генами рецепторов хемокинов у малой части инфицированных людей ВИЧ-инфекция длительное время не прогрессирует и не переходит в фазу СПИДа, их называют элитные контроллеры (elite controllers) и длительные непрогрессоры (long-term non-progressors). У этих людей развивается Т-клеточный ответ, способный контролировать ВИЧ-инфекцию с минимальными остаточными уровнями репликации, но без полной элиминации вируса. Главные клетки, ограничивающие прогрессию ВИЧ даже при активной мутации вируса, — CD8+ Т-лимфоциты, способные более интенсивно продуцировать цитокины и хемокины, пролиферировать и убивать клетки, инфицированные ВИЧ [80]. У группы элитных контроллеров поддерживается сильный противовирусный ответ также за счет сохранения способности CD4+ Тх

продуцировать значительные количества ИЛ-2 и активно пролиферировать в ответ на вирусные антигены [81]. Возможно, CD4+ Т-лимфоциты, в том числе за счет синтезируемых ими цитокинов, осуществляют и более эффективную помощь вирус-специфическим Тк и В-лимфоцитам в синтезе нейтрализующих ВИЧ антител. У данной группы

лиц отмечена повышенная активность НК-клеток за счет высокой экспрессии аллелей защитных генов рецепторов НК-клеток: KIR3DL1 и KIR3DS1 [41], а также более сильный Т-клеточный ответ в подслизистых лимфоидных образованиях, и это служит важным иммунологическим коррелятом эффективного контроля ВИЧ [82].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berger E., Murphy P., Farber J. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999, Vol. 17, pp. 657–700.
- Schols D. HIV co-receptors as targets for antiviral therapy. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, Vol. 4, pp. 883–893.
- Lucas S., Nelson A. HIV and the spectrum of human disease. *J. Pathol.*, 2015, Vol. 235, pp. 229–241.
- Pantaleo G., Graziosi C., Demarest J., Butini L., Montroni M., Fox C.H., Orenstein J.M., Kotler D.P., Fauci A.S. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, 1993, Vol. 362, pp. 355–358.
- Doitsh G., Galloway N., Geng X., Yang Z., Monroe K.M., Zepeda O. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*, 2014, Vol. 505, pp. 509–514.
- Stacey A., Norris P., Qin L., Haygreen E.A., Taylor E., Heitman J. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, pp. 3719–3733.
- Murray H., Rubin B., Mazur H., Roberts R. Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 1984, Vol. 310, pp. 883–889.
- Meyaard L., Hovenkamp E., Keet I., Hooibrink B., de Jong I.H., Otto S.A., Single cell analysis of IL-4 and IFN-gamma production by T cells from HIV-infected individuals: decreased IFN-gamma in the presence of preserved IL-4 production. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, pp. 2712–2718.
- Giorgi J., Liu Z., Hultin L., Cumberland W.G., Hennessey K., Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1993, Vol. 6, pp. 904–912.
- Fahey J., Taylor J., Manna B., Nishanian P., Aziz N., Giorgi J.V. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4+ T-cell measurements. *AIDS*. 1998, Vol. 12, pp. 1581–1590.
- Nilsson J., Boasso A., Velilla P., Zhang R., Vaccari M., Franchini G., Shearer G.M., Andersson J., Chougne C. HIV-1-driven regulatory T-cell accumulation in lymphoid tissues is associated with disease progression in HIV/AIDS. *Blood*, 2006, Vol. 108, pp. 3808–3817.
- Bi X., Suzuki Y., Gatanaga H., Oka S. High frequency and proliferation of CD4+ FOXP3+ Treg in HIV-1-infected patients with low CD4 counts. *Eur. J. Immunol.*, 2009, Vol. 39, pp. 301–309.
- Presicce P., Orsborn K., King E., Pratt J., Fichtenbaum C.J. Frequency of circulating regulatory T cells increases during chronic HIV infection and is largely controlled by highly active antiretroviral therapy. *PLoS One.*, 2011, Vol. 6 (12), pp. e28118.
- Thorborn G., Pomeroy L., Isohanni H., Perry M., Peters B., Vyakarnam A. Increased sensitivity of CD4+ T-effector cells to CD4+CD25+ Treg suppression compensates for reduced Treg number in asymptomatic HIV-1 infection. *PLoS One.*, 2010, Vol. 5 (2), pp. e9254.
- Simonetta F., Lecuroux C., Girault I., Goujard C., Sinet M., Lambotte O. Early and long-lasting alteration of effector CD45RA(-)Foxp3(high) regulatory T-cell homeostasis during HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 205, pp. 1510–1519.
- Pion M., Jaramillo-Ruiz D., Martínez A., Muñoz-Fernández M.A., Correa-Rocha R. HIV infection of human regulatory T cells downregulates Foxp3 expression by increasing DNMT3b levels and DNA methylation in the FOXP3 gene. *AIDS*, 2013, Vol. 27, pp. 2019–2029.
- López-Abente J., Correa-Rocha R., Pion M. Functional Mechanisms of Treg in the Context of HIV Infection and the Janus Face of Immune Suppression. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, pp. 192–207.
- Chomont N., El-Far M., Ancuta P., Trautmann L., Procopio F., Yassine-Diab B. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 893–900.
- Ruelas D., Greene W. An integrated overview of HIV-1 latency. *Cell*, 2013, Vol. 155, pp. 519–529.
- Ananworanich J., Chomont N., Eller L. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART. *EBioMedicine*, 2016, Vol. 11, pp. 68–72.
- Zeng M., Haase A., Schacker T. Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: life or death for T cells. *Trends Immunol.*, 2012, Vol. 33, pp. 306–314.

22. Sabri F., Prados A., Muñoz-Fernández R., Lantto R., Fernandez-Rubio P., Nasi A. Impaired B cells survival upon production of inflammatory cytokines by HIV-1 exposed follicular dendritic cells. *Retrovirology*, 2016, Vol. 13, pp. 61–77.
23. Cubas R., Mudd J., Savoye A., Perreau M., van Grevenynghe J., Metcalf T., Connick E., Meditz A., Freeman G.J., Abesada-Terk G.-Jr., Jacobson J.M., Brooks A.D., Crotty S., Estes J.D. Inadequate T follicular cell help impairs B cell immunity during HIV infection. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, pp. 494–499.
24. Bharaj P., Chahar H., Alozie O., Rodarte L., Bansal A., Goepfert P.A., Dwivedi A., Manjunath N., Shankar P. Characterization of programmed death-1 homologue-1 (PD-1H) expression and function in normal and HIV infected individuals. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, pp. e109103.
25. French M., Cozzi-Lepri A., Arduino R., Johnson M., Achhra A.C., Landay A. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS*, 2015, Vol. 29, pp. 847–851.
26. Liang H., Duan Z., Li D., Li D., Wang Z., Ren L., Shen T., Shao Y. Higher levels of circulating monocyte-platelet aggregates are correlated with viremia and increased sCD163 levels in HIV-1 infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, pp. 435–443.
27. Verollet C., Souriant S., Bonnaud E., Jolicoeur P., Raynaud-Messina B., Kinnaer C., Fourquaux I., Imle A., Benichou S., Fackler O.T. HIV-1 reprograms the migration of macrophages. *Blood*, 2015, Vol. 125, pp. 1611–1622.
28. McIlroy D., Aufran B., Cheyner R., Wain-Hobson S., Clauvel J.P., Oksenhendler E. Infection frequency of dendritic cells and CD4+ T-lymphocytes in spleens of human immunodeficiency virus-positive patients. *J. Virol.*, 1995, Vol. 69, pp. 4737–4745.
29. Smed-Sorensen A., Lore K., Vasudevan J., Louder M.K., Andersson J., Mascola J.R., Spetz A.L., Koup R.A. Differential susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection of myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *J. Virol.*, 2005, Vol. 79, pp. 8861–8869.
30. Geijtenbeek T., Kwon D., Torensma R., van Vliet S.J., van Duijnhoven G.C., Middel J., Cornelissen I.L., Nottet H.S., KewalRamani V.N., Littman D.R., Figdor C.G., van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*, 2000, Vol. 100, pp. 587–597.
31. O'Brien M., Manches O., Bhardwaj N. Plasmacytoid dendritic cells in HIV infection. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, Vol. 762, pp. 71–107.
32. Servet C., Zitvogel L., Hosmalin A. Dendritic cells in innate immune responses against HIV. *Curr. Mol. Med.*, 2002, Vol. 2, pp. 739–756.
33. Dhamanage A., Thakar M., Paranjape R. Human Immunodeficiency Virus-1 Impairs IFN-Alpha Production Induced by TLR-7 Agonist in Plasmacytoid Dendritic Cells. *Viral Immunol.*, 2017, Vol. 30 (1), pp. 28–34. doi:10.1089/vim.2016.0084.
34. Hubbard J., Greenwell-Wild T., Barrett L., Yang J., Lempicki R.A., Wahl S.M., Asmuth D.M. Host gene expression changes correlating with anti-HIV-1 effects in human subjects after treatment with peginterferon Alfa-2a. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 205, pp. 1443–1447.
35. Doyle T., Goujon C., Malim M. HIV-1 and interferons: who's interfering with whom? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2015, Vol. 13, P. 403–413.
36. Drappier M., Michiels T. Inhibition of the OAS/RNase L pathway by viruses. *Curr. Opin. Virol.*, 2015, Vol. 15, pp. 19–26.
37. Pitha P. Multiple effects of interferon on the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Res.*, 1994, Vol. 24, pp. 205–219.
38. Sheehy A., Gaddis N., Choi J., Malim M.H. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*, 2002, Vol. 418, pp. 646–650.
39. Neil S., Zang T., Bieniasz P. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*, 2008, Vol. 451, pp. 425–430.
40. Tomescu C., Mavilio D., Montaner L. Lysis of HIV-1-infected autologous CD4+ primary T cells by interferon-alpha-activated NK cells requires NKp46 and NKG2D. *AIDS*, 2015, Vol. 29, pp. 1767–1773.
41. Tomescu C., Abdulhaqq S., Montaner L. Evidence for the innate immune response as a correlate of protection in human immunodeficiency virus (HIV)-1 highly exposed seronegative subjects (HESN). *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, Vol. 164, pp. 158–169.
42. Bosinger S., Utay N. Type I interferon: understanding its role in HIV pathogenesis and therapy. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2015, Vol. 12, pp. 41–53.
43. Sandler N., Bosinger S., Estes J., Zhu R.T., Tharp G.K., Boritz E., Levin D., Wijeyesinghe S., Makamdop K.N., del Prete G.Q. Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*, 2014, Vol. 511, pp. 601–605.
44. Guadalupe M., Reay E., Sankaran S., Prindiville T., Flamm J., McNeil A., Dandekar S. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J. Virol.*, 2003, Vol. 77, pp. 11708–11717.
45. Pitha P. Innate antiviral response: role in HIV-1 infection. *Viruses*, 2011, Vol. 3, pp. 1179–1203.
46. Huang X., Liu X., Meyers K., Liu L., Su B., Wang P., Li Z., Li L., Zhang T., Li N., Chen H., Li H., Wu H. Cytokine cascade and networks among MSM HIV seroconverters: implications for early immunotherapy. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, pp. 36 234.
47. Saing T., Valdivia A., Hussain P. Data on pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17, and IL-6 in the peripheral blood of HIV-infected individuals. *Data Brief.*, 2016, Vol. 8, pp. 1044–1047.
48. Kumar A., Abbas W., Herbein G. TNF and TNF receptor superfamily members in HIV infection: new cellular targets for therapy? *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, pp. e484378.
49. Varin A., Manna S., Quivy V. Exogenous Nef protein activates NF- κ B, AP-1, and c-Jun N-terminal kinase and stimulates HIV transcription in promonocytic cells: role in AIDS pathogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, pp. 2219–2227.

50. Varin A., Decrion A., Sabbah E., Quivy V., Sire J., Van Lint C., Roques B.P., Aggarwal B.B., Herbein G. Synthetic Vpr protein activates activator protein-1, c-Jun N-terminal kinase, and NF- κ B and stimulates HIV-1 transcription in promonocytic cells and primary macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, pp. 42557–42567.
51. Herbein G., Khan K. Is HIV infection a TNF receptor signalling-driven disease? *Trends Immunol.*, 2008, Vol. 29, pp. 61–67.
52. Gallitano S., McDermott L., Brar K., Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2016, Vol. 74, pp. 974–980.
53. Brenchley J., Paiardini M., Knox K. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*, 2008, Vol. 112, pp. 2826–2835.
54. Page E., Greathead L., Metcalf R. Loss of Th22 cells is associated with increased immune activation and IDO-1 activity in HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2014, Vol. 67, pp. 227–235.
55. Briceño O., Pinto-Cardoso S., Rodríguez-Bernabe N., Murakami-Ogasawara A., Reyes-Terán G. Gut Homing CD4+ and CD8+ T-Cell Frequencies in HIV Infected Individuals on Antiretroviral Treatment. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, pp. 0166496.
56. Cocchi F., DeVico A., Garzino-Demo A., Garzino-Demo A., Arya S.K., Gallo R.C., Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*, 1995, Vol. 270, pp. 1811–1815.
57. Vicenzi E., Lio P., Poli G. The puzzling role of CXCR4 in human immunodeficiency virus infection. *Theranostics*, 2013, Vol. 3, pp. 18–25.
58. Fantuzzi L., Belardelli F., Gessani S. Monocyte/macrophage-derived CC chemokines and their modulation by HIV-1 and cytokines: a complex network of interactions influencing viral replication and AIDS pathogenesis. *J. Leukoc. Biol.*, 2003, Vol. 74, pp. 719–725.
59. Covino D., Sabbatucci M., Fantuzzi L. The CCL2/CCR2 Axis in the Pathogenesis of HIV-1 Infection: A New Cellular Target for Therapy? *Current Drug Targets*, 2016, Vol. 17, pp. 76–110.
60. Maartens G., Celum C., Lewin S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Lancet*, 2014, Vol. 384, pp. 258–271.
61. Ipp H., Zemlin A., Erasmus R., Glashoff R.H. Role of inflammation in HIV-1 disease progression and prognosis. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2014, Vol. 51, pp. 98–111.
62. Jin X., Bauer D., Tuttleton S., Lewin S., Gettie A., Blanchard J., Irwin C.E., Safrit J.T., Mittler J., Weinberger L., Kostrikis L.G., Zhang L. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Exp. Med.*, 1999, Vol. 189, pp. 991–998.
63. Makedonas G., Betts M. Living in a house of cards: re-evaluating CD8+ T-cell immune correlates against HIV. *Immunol. Rev.*, 2011, Vol. 239, pp. 109–124.
64. Betts M., Nason M., West S., De Rosa S., Miguele S., Abraham J. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood*, 2006, Vol. 107, pp. 4781–4789.
65. Akinsiku O., Bansal A., Sabbaj S., Heath S., Goepfert P. Interleukin-2 production by polyfunctional HIV-1-specific CD8 T cells is associated with enhanced viral suppression. *J. Acq. Imm. Def. Syndromes*, 2011, Vol. 58, pp. 132–140.
66. Gray E., Madiga M., Hermanus T., Moore P.L., Wibmer C.K., Tumba N.L. The neutralization breadth of HIV-1 develops incrementally over four years and is associated with CD4+ T cell decline and high viral load during acute infection. *J. Virol.*, 2011, Vol. 85, pp. 4828–4840.
67. Simek M., Rida W., Priddy F., Pung P., Carrow E., Laufer D.S., Lehrman J.K., Boaz M., Tarragona-Fiol T., Miuro G. Human immunodeficiency virus type 1 elite neutralizers: individuals with broad and potent neutralizing activity identified by using a high-throughput neutralization assay together with an analytical selection algorithm. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, pp. 7337–7348.
68. Huang J., Kang B., Pancera M., Lee J.H., Tong T., Feng Y., Imamichi H., Georgiev I.S., Chuang G.Y., Druz A. Broad and potent HIV-1 neutralization by a human antibody that binds the gp41-gp120 interface. *Nature*, 2014, Vol. 515, pp. 138–142.
69. Burton D., Mascola J. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 571–576.
70. Shingai M., Donau O., Plishka R., Buckler-White A., Mascola J.R., Nabel G.J., Nason M.C., Montefiori D., Moldt B., Poignard P. Passive transfer of modest titers of potent and broadly neutralizing anti-HIV monoclonal antibodies block SHIV infection in macaques. *J. Exp. Med.*, 2014, Vol. 211, pp. 2061–2074.
71. Klein F., Halper-Stromberg A., Horwitz J., Gruell H., Scheid J.F., Bournazos S., Mouquet H., Spatz L.A., Diskin R., Abadir A. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice. *Nature*, 2012, Vol. 492, pp. 118–122.
72. Bournazos S., Klein F., Pietzsch J., Pietzsch J., Seaman M.S., Nussenzweig M.C., Ravetch J.V. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies require Fc effector functions for in vivo activity. *Cell*, 2014, Vol. 158, pp. 1243–1253.
73. Stoiber H., Banki Z., Willingseder D., Dierich M. Complement–HIV interactions during all steps of viral pathogenesis. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, pp. 3046–3054.
74. Ellegard R., Crisci E., Burgener A., Sjöwall C., Birse K., Westmacott G., Hinkula J., Lifson J.D., Larsson M. Complement opsonization of HIV-1 results in decreased antiviral and inflammatory responses in immature dendritic cells via CR3. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, pp. 4590–4601.
75. McLaren P., Carrington M. The impact of host genetic variation on infection with HIV-1. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 577–583.

76. Horton R., McLaren P., Fowke K., Kimani J., Ball T.B. Cohorts for the study of HIV-1-exposed but uninfected individuals: benefits and limitations. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 202, pp. 377–381.
77. Liu H., Hwangbo Y., Holte S., Lee J., Wang C., Kaupp N., Zhu H., Celum C., Corey L., McElrath M.J., Zhu T. Analysis of genetic polymorphisms in CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor-1, RANTES, and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in seronegative individuals repeatedly exposed to HIV-1. *J. Infect. Dis.* 2004, Vol. 190, pp. 1055–1058.
78. Carrington M., O'Brien S. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu. Rev. Med.*, 2003, Vol. 54, pp. 535–551.
79. Martin M.P., Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 254, pp. 245–264.
80. Migueles S., Connors M. Success and failure of the cellular immune response against HIV-1. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 563–570.
81. Dyer W., Zaunders J., Yuan F., Wang B., Learnmont J.C., Geczy A.F., Saksena N.K., McPhee D.A., Gorry P.R., Sullivan J.S. Mechanisms of HIV non-progression; robust and sustained CD4+ T-cell proliferative responses to p24 antigen correlate with control of viraemia and lack of disease progression after long-term transfusion-acquired HIV-1 infection. *Retrovirology*, 2008, Vol. 5, pp. 112–118.
82. Ferre A., Hunt P., Critchfield J., Young D.H., Morris M.M., Garcia J.C., Pollard R.B., Yee H., Martin J., Deeks S.G. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood*, 2009, Vol. 113, pp. 3978–3989.

Статья поступила 12.01.2017 г.

Контактная информация: Симбирцев Андрей Семенович, e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com

Информация об авторе:

Симбирцев Андрей Семенович — член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе ФГУП «Государственный НИИ особо чистых био-препаратов» ФМБА России, 197110, Санкт-Петербург, Пудожская ул., 7, тел.: +7 (812) 235-12-25, e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**