

## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ, ОНКОГЕНЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**МОСКАЛЕВ АЛЕКСАНДР ВИТАЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0004-5669-7464; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; заслуженный работник высшей школы.  
E-mail: alextav195223@yandex.ru

**ГУМИЛЕВСКИЙ БОРИС ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8755-2219; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: gumbu@mail.ru

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18. E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

**ЗОЛОТОВ МАКСИМ ОЛЕГОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4806-050X; канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18. E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

**ФАЛАЛЕЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0009-0005-6692-0779; ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18. E-mail: e.a.falaleeva@samsmu.ru

**РЕШЕТНИКОВА ВАЛЕНТИНА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0009-0002-2910-4519; канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18. E-mail: v.p.reshetnikova@samsmu.ru

**Реферат. Введение.** Особенности иммунопатогенетических процессов инфекции, связанной с вирусом иммунодефицита человека 1 типа, является снижение скорости репродукции вируса на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов. **Цель исследования** – обобщить новые литературные данные об особенностях иммунопатогенеза, осложнениях и перспективах профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** Изучены современные научные литературные источники за 2010–2022 годы, посвященные особенностям иммунопатогенеза, опухолеассоциированным осложнениям и сопутствующим оппортунистическим инфекциям при ВИЧ-инфекции. **Результаты и их обсуждение.** У инфицированных при отсутствии этиотропного лечения экспрессия генов, стимулированных интерфероном, остается повышенной на протяжении всего течения инфекции. Описаны подробные механизмы действия белковых молекул, которые участвуют в репродукции вируса: образование преинтеграционного комплекса, процессы декапсидации. Отражены основные белки клетки-хозяина, связывающиеся с белками капсида вируса иммунодефицита человека 1 типа: пептидил-пролилизомераза циклофилина А, фактор расщепления и полиаденилирования 6, компоненты пор ядра. Влияние каждого белка клетки-хозяина на стабильность белково-нуклеинового комплекса вариативно и зависит от природы клетки-мишени. Мутанты вируса иммунодефицита человека 1 типа, у которых белково-нуклеиновый комплекс частично покрыт капсидной оболочкой, являются дефектными для репродукции. В ходе адаптации такие штаммы приобрели способность избегать нейтрализации белками тетерина и миксовирусной резистентности. Кроме того, на всех стадиях инфекционного процесса субтипы иммуноглобулинов G1 играют доминирующую роль, вызывая антителозависимую клеточную и комплемент-зависимую цитотоксичность. Эти антитела нейтрализуют мутантные штаммы, кодирующие замены в белках Env. Обширные соматические мутации, происходящие в В-лимфоцитах, способствуют появлению антител с выраженным нейтрализующим эффектом, так как большинство циркулирующих штаммов вирусов иммунодефицита человека с ними никогда не сталкивались. Механизмы онкогенеза, вызванного вирусом иммунодефицита человека, отличаются от таковых у других ретровирусных инфекций. Вирус иммунодефицита человека убивает клетки-мишени, а не способствует их неограниченной пролиферации, типичной для онкогенеза. Неконтролируемая пролиферация по какому бы то ни было механизму может привести к хромосомным изменениям, необходимым для трансформации клеток, и злокачественным новообразованиям. **Выводы.** Перспективы современной биотехнологии связывают с возможностями прямого редактирования генов, с помощью которого CD4<sup>+</sup>-Т-клетки и гемопоэтические стволовые клетки модифицируются и становятся резистентными к инфекции ВИЧ-1. Инактивация вирусного генома может быть достигнута прямым нацеливанием на последовательности LTR ВИЧ-1 для расщепления. Рассматриваются и другие подходы развития перспективной антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** антитела, белки, вирус иммунодефицита человека, гены, иммунная система, иммунопатогенез, интерферон, нуклеиновые кислоты.

**Для ссылки:** Москалев А.В., Гумилевский Ю.Б., Жестков А.В., [и др.]. Иммунопатогенез, онкогенез и перспективы терапии, вакцинопрофилактики ВИЧ-инфекции // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 4. – С. 149–157. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(4).149-157.

# IMMUNOPATHOGENESIS, ONCOGENESIS, AND PROSPECTS FOR THERAPY AND VACCINE PREVENTION OF HIV INFECTION

**MOSKALEV ALEXANDR V.**, ORCID ID: 0009-0004-5669-7464; Dr. sc. med, Professor, Professor at the Department of Microbiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., 194044 St. Petersburg, Russia. E-mail: alexmav195223@yandex.ru

**GUMILEVSKY BORIS YU.**, ORCID ID: 0000-0001-8755-2219; SCOPUS Author ID: 6602391269; Dr. sc. med, professor, Head at the Department of Microbiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., 194044 St. Petersburg, Russia. E-mail: gumbu@mail.ru

**ZHESTKOV ALEXANDR V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; Dr. sc. med, Professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 18 Gagarina str., 443079 Samara, Russia. E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

**ZOLOTOV MAKSIM O.**, ORCID ID: 0000-0002-4806-050X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 18 Gagarina str., 443079 Samara, Russia. E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

**FALALEEVA EVGENIYA A.**, ORCID ID: 0009-0005-6692-0779; Assistant Professor at the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 18 Gagarina str., 443079 Samara, Russian Federation; E-mail: e.a.falaleeva@samsmu.ru

**RESHETNIKOVA VALENTINA P.**, ORCID ID: 0009-0002-2910-4519; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 18 Gagarina str., 443079 Samara, Russia. E-mail: v.p.reshetnikova@samsmu.ru

**Abstract. Introduction.** Features of the immunopathogenesis of infection associated with human immunodeficiency virus type 1 is a decrease in the virus reproduction rate against the background of elevated levels of pro-inflammatory cytokines. **Aim of the study** is to summarize new literature data on the features of immunopathogenesis, complications and prospects for the prevention and treatment of HIV infection. **Materials and Methods.** Modern scientific literature sources for the years 2010–2022 were studied, dealing with the features of immunopathogenesis, tumor-associated complications, and concomitant opportunistic infections in HIV infection. **Results and Discussion.** In infected patients with no etiotropic treatment, the expression of interferon-stimulated genes remains elevated throughout the course of the infection. The main proteins of the host cell are shown that bind to the proteins of the capsid of human immunodeficiency virus type 1: Peptidyl-prolyl-isomerase cyclophilin A, cleavage and polyadenylation factor 6, components of the nucleus pores. The effect provided by each host cell protein on the protein-nucleic complex stability varies and depends on the nature of the target cell. Mutants of the human immunodeficiency virus type 1, in which the protein-nucleic complex is not completely covered by the capsid coat, are defective for reproduction. During adaptation, such strains acquired the ability to evade neutralization by the tetherin proteins and myxovirus resistance. Moreover, at all stages of infection, immunoglobulin subtypes G1 play a dominant role, causing antibody-dependent cellular and complement-dependent cytotoxicity. The mechanisms of oncogenesis caused by the human immunodeficiency virus are different than those in other retroviral infections. Human immunodeficiency virus kills target cells and does not contribute to their unlimited proliferation typical of oncogenesis. Uncontrolled proliferation, by any mechanism, can lead to chromosomal changes necessary for cell transformation and to malignant neoplasms. **Conclusions.** The prospects of modern biotechnology are associated with the possibilities of direct gene editing, with the help of which CD4 + T cells and hematopoietic stem cells are modified and become HIV-I infection resistant. The viral genome can be inactivated by directly targeting HIV-1 LTR sequences for cleavage. Other approaches to the development of promising antiretroviral therapy are also being considered.

**Keywords:** antibodies, human immunodeficiency virus, genes, immune system, immunopathogenesis, interferon, nucleic acids, proteins.

**For reference:** Moskaev AV, Gumilevsky BY, Zhestkov AV, et al. Immunopathogenesis, oncogenesis, and prospects for therapy and vaccine prevention of HIV infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (4): 149-157. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(4).149-157.

**Введение.** В последние годы проблеме ВИЧ-инфекции и СПИДа было уделено меньше внимания, что связано с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2. Несмотря на это в настоящее время интерес к иммунопатогенезу ВИЧ-1 возвращается. Это обусловлено неудачными попытками создать эффективную вакцину, а также решением немаловажной проблемы – лечения ВИЧ-инфицированных. Это возможно благодаря тому, что были получены новые данные об иммунопатогенезе ВИЧ-1. Основными проблемами, которые необходимо решить – это высокая мутационная активность вируса, а также разработка новых подходов к комплексной терапии ВИЧ-инфекции с учетом влияния на иммунную систему (ИС) оппортунистической микрофлоры и развития опухолеассоциированных

процессов. Создание антиретровирусных препаратов позволило увеличить продолжительность и качество жизни инфицированных больных. Однако данная терапия не способствует полной элиминации патогена, отмена терапии приводит к возобновлению репродукции вируса.

**Цель исследования** – обобщить новые литературные данные об особенностях иммунопатогенетических механизмов, осложнениях и перспективах профилактики и терапии ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы:** изучены современные научные литературные источники за 2010 – 2022 годы, посвященные особенностям иммунопатогенеза, опухолеассоциированным осложнениям и сопутствующим оппортунистическим инфекциям при ВИЧ-инфекции.

## Результаты и их обсуждение.

### Особенности иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции.

В острой фазе скорость репродукции ВИЧ-1 достаточно часто снижается. Выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем цитокинов и наибольшей вирусной нагрузкой в крови. Так, пик виремии совпадает с повышенными уровнями интерлейкина-15 (IL-15), интерферона  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ). В иммунный ответ (ИО) против ВИЧ наряду с плазматоидными дендритными клетками (ДК) вовлекаются макрофаги (Мф), натуральные киллеры (NK). При этом ДК женщин секретируют более высокие уровни IFN- $\alpha$ , чем ДК мужчин, что приводит к более низкой скорости репродукции вируса у женщин. На моделях макак (как и у человека) было продемонстрировано снижение индукции генов IFN I типа. У лиц, не получающих антиретровирусную терапию (АРТ), экспрессия генов, стимулированных IFN, остается повышенной на протяжении всего течения инфекции, что вызывает устойчивую иммунную активацию. Таким образом, формируется парадоксальная ситуация. Во время острой фазы высокие уровни IFN I типа подавляют репродукцию вируса, а во время хронической фазы повышенные уровни IFN I типа приводят к избыточной стимуляции иммунной системы и утяжеляют течение инфекции. Это было подтверждено при изучении течения инфекции ВИЧ-1 и роли IFN I типа у нечеловекообразных обезьян [1–5].

Данные об «интимных» механизмах иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции постоянно уточняются. Так, было установлено, что при проникновении патогена в цитоплазму клетки выделяются вирусные частицы, а также в клетке образуется своеобразный фуллерен – конус, сформированный белками капсида вируса, где развивается обратная транскрипция (ОТ). После слияния с плазматической мембраной фуллереновый конус, содержащий белки вирусного капсида, высвобождается в цитоплазму. Во время перемещения вируса к ядру клетки происходит индукция развития обратной транскрипции [6–9].

Сформировавшаяся субвирусная структура перемещается из цитоплазмы в ядерные поры. Вероятно, что это осуществляется через взаимодействие с цитоскелетными волокнами клеток-хозяина. Во время его транзита начинается синтез вирусной ДНК и в результате интегрально-компетентной нуклеопротеидной сборки образуется преинтеграционный комплекс. Этот процесс индуцирует декапсидацию («раздевание») вируса, хотя в этом непросто механизме, по-прежнему, остается много неясного. В исследованиях было показано, что отдельные белковые антигены капсида остаются связанными с преинтеграционным комплексом и они могут влиять на выбор места интеграции [10–13].

Генетические и биохимические исследования выявили несколько белков клетки-хозяина, которые связываются с белками капсида ВИЧ-1. К ним относятся пептидил-пролил изомераза циклофилина А (СурА – peptidyl-prolyl isomerase cyclophilin A), фактор расщепления и полиаденилирования 6 (CPSF6 –

cleavage and polyadenylation factor 6) и компоненты пор ядра (components of the nuclear pore). Влияние каждого из этих белков на стабильность белково-нуклеинового комплекса, состоящего из вирусного генома, ферментов (обратной транскриптазы–ОТ, протеазы и интегразы), белка р7 и самого капсида может варьировать и зависит от природы клетки-мишени. Белково-нуклеиновый комплекс ВИЧ-1 защищен от белков клетки (АРОВЕС3, двухцепочечной РНК-хеликазы, RIG-I и циклической GMP-AMP-синтазы – cGAS) вирусной обложкой. Поэтому мутанты ВИЧ-1, у которых белково-нуклеиновый комплекс не полностью покрыт капсидом являются дефектными для репродукции. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что аминокислотные замены в белках капсида, могут влиять на взаимодействие с СурА или CPSF6, вызывать синтез IFN I типа определенными типами клеток [14 – 17].

В недавних исследованиях были открыты внутриклеточные белки, которые подавляют способность вируса к репликации. Например, ОТ блокируется белками, содержащими трехсторонний мотив (tripartite motif-containing protein 5 – TRIM5). Трехсторонний мотив в TRIM5а состоит из N-концевого домена RING, который может опосредовать убиквитинирование. Также активный домен RING усиливает противовирусную активность TRIM5а, однако это не всегда необходимо. Домен цинкового пальца В-бокса и домены двойной спирали опосредуют мультимеризацию, а С-концевой домен SPRY/B30.2 содержит детерминанты для распознавания капсида видоспецифическим образом. Спиральные катушки TRIM5а способствуют перемещению доменов SPRY в центре димера, а доменов RING по краям, что опосредует их взаимодействие с другими димерами. Кроме того, димеры TRIM5а собираются в гексагональные решетки, которые окружают капсид ВИЧ-1 и тем самым увеличивают авидность доменов SPRY капсида [18–22].

Белки TRIM5а образует гексагональную решетку, которая окружает белково-нуклеиновый комплекс. Это взаимодействие блокирует развитие последующих этапов инфекции, включая ОТ. В исследованиях, проведенных на макаках-резус и африканской зеленой мартышке, было продемонстрировано подавление репликации ВИЧ-1 белками NRIM5а. Однако ВИЧ-1 устойчив к TRIM5а человека [23 – 25].

Примером конвергентной эволюции могут служить два вида обезьян: азиатских макак и южноамериканских ночных обезьян, у которых последовательности, кодирующие С-концевой домен TRIM5а, были заменены последовательностями псевдогена СурА. Эти гены рекомбинации экспрессируют химерные белки TRIMСур. Интересно то, что TRIMСур южноамериканских ночных обезьян является мощным ингибитором ВИЧ-1, а мутация белка у макак привела к ухудшению взаимодействия с ВИЧ-1. Так как у азиатских макак не выявлено ни одной современной лентивирусной инфекции, считается, что именно TRIM5 являются древней защитой от ретровирусов [26 – 28].

Однако были установлены и другие ингибиторы ретровирусов, которые распознают решетку нуклео-

окапсидного комплекса. Например, белок миксовирусной резистентности 2/B (mucovirus resistance 2/B protein – MX2/B). MX2/B представляет собой интерферон–индуцированный белок. По структуре последовательностей он близок к другому белку миксовирусной резистентности 1 (MX1), который является ингибитором РНК и ДНК вирусов. Однако эти два белка обладают различной противовирусной активностью. При этом механизм ингибирования ВИЧ-1 белком MX2/B остаётся неизвестным и зависит от особенностей последовательностей белков капсида.

Вариации видоспецифических факторов рестрикции TRIM5а и APOBEC3 у разных подвидов макак привели к созданию минимально модифицированных штаммов ВИЧ-1, которые могли размножаться у макак с косичками. Дальнейшая адаптация *in vivo* этого обезьяно-тропного ВИЧ-1 привела к образованию вируса, индуцирующего СПИД у животных, с выраженным снижением количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В ходе адаптации такие штаммы ВИЧ-1 приобрели также способность уходить от белков тетерина и MX2 макак [29–30].

Важным фактором вирулентности вирусов является проникновение патогена в клетку. У ВИЧ-1 эту функцию выполняет оболочечный белок Env, состоящий из двух нековалентно связанных гликозилированных субъединиц gp120 и gp41. gp120 содержит несколько переменных петель (от VI до V5) и константных областей (от C1 до C5). Проникновение ВИЧ-1 в клетки требует последовательного взаимодействия с двумя рецепторами: CD4 и, как правило, с CCR5 (R5-тропный). На поздних стадиях инфекции гликопротеины оболочки ВИЧ-1 могут эволюционировать, чтобы использовать альтернативный корецептор CXCR4 (X4-тропный). CCR5 и CXCR4 являются хемокиновыми рецепторами, а их естественные лиганды CCL5 (Rantes)/CCL3/CCL4 и Sdf-1 ингибируют проникновение R5-тропного или X4-тропного вируса [31–34].

Секвенировано большое количество вирусных штаммов, что позволило идентифицировать различные вариации ВИЧ-1, в том числе в константных областях Env. Взаимодействие субъединицы gp120 с ее первичным рецептором CD4 индуцирует конформационные изменения внутри gp120. На поздних стадиях инфекции у отдельных пациентов одновременно с деструкцией вторичных органов ИС появляются вирусные частицы, несущие Envs. Это позволяет им взаимодействовать с хемокиновым рецептором CXCR4 (X4-тропные Envs) и проникать в клетки-хозяина. Причина такого переключения не изучена, но, несомненно, является следствием эволюционных процессов, приводящих к расширению клеток-мишеней для ВИЧ-1. Также важной особенностью Env является опосредованное ими проникновение ВИЧ-1 в макрофаги (M-тропные), на которых экспрессия рецепторов CD4 очень низкая [35–37].

#### **Влияние иммунной системы на течение ВИЧ-инфекции.**

Хорошо известно, но по-прежнему недостаточно изученным защитным фактором ИС являются

высокоспецифичные антитела к ВИЧ. В течении нескольких недель после инфицирования противовирусные иммуноглобулины выявляются в различных биологических жидкостях организма. Определение уровня антител в крови используется для постановки диагноза. Среди различных изоформ иммуноглобулинов субтипы G1 (IgG1) играют доминирующую роль на всех стадиях инфекции, вызывая антителозависимую клеточную цитотоксичность (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC) и комплемент-зависимую цитотоксичность. Не нейтрализующие антитела с помощью ADCC и комплемент-зависимой цитотоксичности могут ингибировать репродукцию ВИЧ-1. Fab-фрагмент IgG связывается с Env на поверхности инфицированной клетки, а Fc-фрагмент с соответствующими рецепторами – Fc, комплемента на эффекторных клетках, тем самым способствуя развитию их киллерных эффектов и секреции провоспалительных цитокинов.

Понятно, что не нейтрализующим антителам принадлежит определенная роль в противовирусных эффектах, однако их участие в патогенезе ВИЧ-1 изучено недостаточно. Напротив, нейтрализующим антителам, появляющимся на ранних стадиях инфекции, присущи высокоспецифичные противовирусные эффекты. Однако со временем формируются дивергентные вирусы, в которых происходят мутации в белке Env, что препятствует распознаванию ВИЧ-1 антителами. Таким образом, нейтрализующие антитела фактически управляют отбором мутантных штаммов.

В свою очередь новые Env способствуют изменению гуморального ответа. Антитела, которые могут ингибировать измененные штаммы, появляются позже. Они способны распознавать консервативные области оболочки ВИЧ-1, такие как CD4-связывающий сайт, мембранно-проксимальная область и конформационные или гликановые эпитопы. Однако эти иммуноглобулины могут ингибировать небольшое количество дивергентных штаммов ВИЧ-1, поэтому их эффективность не высока. Примерно в 5–10% в сыворотках пациентов с ВИЧ-1 содержатся антитела с широкой нейтрализующей активностью и лишь у 1% пациентов выявляются антитела сочетающие и широту, и высокую эффективность. Высокопроизводительными методами клонирования моноклональных антител удалось выявить широко нейтрализующие антитела (broadly neutralizing antibodies – bnAbs), которые ингибировали более 90% вирусов в панели дивергентных штаммов ВИЧ-1. bnAbs нацелены на различные участки гликопротеиновой оболочки ВИЧ-1 [20–23]. Большинство циркулирующих штаммов ВИЧ-1 никогда не сталкивались с bnAbs-антителами, что и способствует их выраженным нейтрализующим эффектам [38–42].

Важно отметить, что нейтрализующие антитела появляются только после нескольких лет персистенции ВИЧ-1 в организме. Для их синтеза необходимы месяцы иммунного праймирования, взаимодействия с коэволюционирующими вирусными антигенами. Обширные соматические мутации происходят в В-лимфоцитах, продуцирующих антитела с выраженным нейтрализующим эффектом.

Это способствует появлению иммуноглобулинов с необычными особенностями в константной области тяжелых цепей (СН3). Открытие таких антител вызвало интенсивное исследование детерминант, управляющих их генерацией, а также разработку стратегий их использования в терапевтических и профилактических целях.

### **Новообразования и ВИЧ-инфекция.**

ВИЧ-инфекция способствует увеличению злокачественных новообразований. Некоторые формы рака встречаются в Соединенных Штатах Америки (США) и Европе примерно у 40% ВИЧ-инфицированных, не принимающих АРТ. Механизм онкогенеза в этом случае совершенно иной, чем у других проонкогенных вирусов. ВИЧ-1 убивает клетку-мишень, а не способствует иммортализации клеток и их неограниченной пролиферации. ВИЧ-ассоциированные злокачественные новообразования, вероятно, являются следствием косвенных эффектов дисрегуляции ИС хозяина. Высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов, связанный с ВИЧ-1-инфекцией, может индуцировать неадекватную пролиферацию неинфицированных клеток и способствовать усилению ангиогенеза в развивающихся опухолях. Кроме того, инфицированные макрофаги, CD4<sup>+</sup> Т-клетки секретируют цитокины, усиливающие пролиферацию В-лимфоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, что индуцирует опухолеассоциированные процессы. Таким образом, формируется порочный круг, когда ВИЧ-1 приводит к дисрегуляции ИС, формированию злокачественных опухолей, которые, в свою очередь, также вырабатывают провоспалительные цитокины и поддерживают патологические процессы [43–45].

Раковые заболевания у ВИЧ-инфицированных протекают более агрессивно, чем у неинфицированных. Злокачественные новообразования могут развиваться в различных органах и тканях, но чаще всего формируются саркома Капоши и В-клеточная лимфома.

В-клеточные лимфомы в 60-100 раз чаще встречаются у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа, чем среди населения в целом. Заболеваемость особенно высока среди пациентов, длительно получающих АРТ. Опухоли могут локализоваться во многих участках организма (периферические лимфатические узлы, кишечник, центральная нервная система (ЦНС), печень). В-клеточные лимфомы в брюшной или других полостях тела наиболее часто ассоциированы с вирусом герпеса человека 8 типа. Вирус Эпштейна-Барр обнаруживается во всех первичных лимфомах головного мозга у ВИЧ-инфицированных. Однако около 60% опухолей вне головного мозга не связаны с герпесвирусами [46–47].

Лимфомы могут возникать при ВИЧ-1 инфекции из-за разрушения зародышевых центров клеток в лимфатической системе. Лизис антигенпрезентирующих фолликулярных ДК делает В-лимфоциты менее чувствительными к апоптозу. Латентный мембранный белок 1 вируса Эпштейна-Барр также ингибирует апоптоз. Неконтролируемая пролиферация, по какому бы то ни было механизму, может привести к хромосомным изменениям, необходи-

мым для трансформации клеток и злокачественных новообразований.

Аногенитальные карциномы в два-три раза чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированным населением. Этиологической причиной, как известно, являются папилломавирусы серотипов 16 и 18, передающиеся половым путем. Эти серотипы с высоким риском могут вызывать как цервикальные, так и анальные карциномы в областях плоской метаплазии железистого эпителия, чаще у лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями [48–50].

### **Современные подходы к терапии.**

Несмотря на успехи в лечении ВИЧ-инфекции остаются множество нерешенных вопросов, связанных с профилактикой и излечением. Так, продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, даже получающих лечение, примерно на 10 лет меньше, чем у неинфицированных людей. Длительное ВИЧ-носительство сопровождается ускоренным появлением типичных возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, почечная и печеночная недостаточность, нейрокогнитивная дисфункция. Эти осложнения, а также постоянный прием противовирусных препаратов (ингибиторов обратной транскриптазы, протеазы ВИЧ-1), которые влияют на липидный обмен, снижают способность ИС подавлять биологическую активность онкогенных вирусов. Все это подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования лекарственных препаратов и стратегий лечения.

Известны единичные случаи полной элиминации вируса. Например, «Берлинский пациент», которому была осуществлена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от донора с мутацией CCR5Δ32. Широкие перспективы открывает возможность прямого редактирования генов, с помощью которого Т-хелперы и гемопоэтические стволовые клетки модифицируются и становятся устойчивыми к действию ВИЧ-1. Для этого *ex vivo* проводится редактирование генома CCR5 CD4<sup>+</sup> лимфоцитов с последующим введением модифицированных клеток пациенту. Развитие технологий на основе CRISPR/Cas9 значительно расширило стратегии, используемые в этих подходах. Методы редактирования генов также могут быть применены непосредственно к вирусному геному. Инактивация может быть достигнута прямым нацеливанием на последовательности LTR ВИЧ-1. Это происходит с помощью сайтов связывания транскрипционного фактора NF-κB или измененного Cas9 для рекрутирования белков в LTR ВИЧ-1. В настоящее время изучаются несколько подходов к активации или подавлению транскрипции LTR ВИЧ-1 при стратегическом лечении инфекции. Также исследуются альтернативные методы доставки этих молекул в клетки, включая использование наночастиц, лентивирусных и аденовирусных векторов. Сдерживает использование технологии CRISPR/Cas9 возможное развитие побочных эффектов, которые трудно предсказать [51].

Другим направлением повышения устойчивости ИС к ВИЧ-1 является использование цитокинов (IL-2,

IL-7, IL-15), направленное на улучшение функции Т-клеток. Однако значимых результатов пока не получено. Определенные надежды связывают с ингибиторами пути PD-1, восстанавливающих функцию Т-клеток. Также рассматриваются применение ингибиторов молекул CTLA-4.

Наиболее эффективным способом предотвращения развития инфекционных заболеваний является вакцинация. Однако разработка вакцины против ВИЧ-1 сопряжена с уникальными проблемами, которые с учетом «интимных» механизмов патогенеза описаны выше. Понятно, что даже частичная эффективность вакцины позволит снизить передачу ВИЧ-1 и спасти миллионы человеческих жизней. Кроме того, относительный успех может быть получен при использовании поливалентных специфических антител, полученных *ex vivo* и используемых для пассивной иммунизации. Исследования показали, что аффинность антител может быть существенно увеличена за счет использования методов рекомбинантной ДНК для получения биспецифических молекул (иммуноадгезинов). Они могут связываться с двумя отдельными эпитопами на оболочке ВИЧ-1 одновременно (например, в TM и SU) или с одним эпитопом на оболочке вируса и с одним на клеточном рецепторе. Такой подход улучшает распознавание антителами чужеродных вирусных антигенов и их активность в нейтрализации вируса поскольку относительно низкая экспрессия белковых антигенов капсида ВИЧ-1 (от 7 до 17) снижает бивалентное связывание с одним эпитопом [52].

**Заключение.** Иммунопатогенез ВИЧ-1 является чрезвычайно сложным процессом, развитие которого приводит к формированию выраженного иммунодефицитного состояния и тяжелым течением оппортунистических инфекций. К сожалению, рассмотренные вопросы показывают, что, несмотря на значительные успехи в исследовании этиологии ВИЧ-1 инфекции, ее иммунопатогенеза, научное сообщество лишь показывает направления, которые в будущем позволят свести заболеваемость и развитие СПИДа к минимуму.

При этом прогресс в исследовании СПИДа выглядит впечатляющим. Этиологический агент был установлен в течение двух лет, вскоре были разработаны скрининговые тесты диагностики. Создание лекарственных препаратов и разработка схем их применения позволили перевести ВИЧ-1 инфекцию в категорию управляемой болезни.

Остается актуальной проблема санитарно-просветительской работы населения. Несмотря на то, что наблюдается снижение числа новых случаев по всему миру, заболеваемость остается на высоком уровне. Поэтому остаются чрезвычайно актуальными две проблемы – оптимизация лечения и разработка вакцины. Современные подходы к дальнейшему сокращению заболеваемости основаны на многолетних исследованиях применения комбинированной антиретровирусной терапии показывают, что пациенты с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки в крови не передают ВИЧ-1. В США в 2019 г. запущена программа неопределяемый = непере-

даваемый (U = U; Undetectable = Untransmittable) по прекращению ВИЧ-1, цель которой диагностика и лечение ВИЧ-инфицированных при одновременном проведении антиретровирусной терапии лицам из групп высокого риска.

Проведенный анализ иммунопатогенеза ВИЧ-1 инфекции на основе литературных данных позволяет выдвинуть гипотезу, что вирус имеет гораздо более древнее происхождение, чем считалось ранее. Патоген на протяжении веков претерпевал многочисленные мутационные и модификационные изменения, прежде чем попасть в человеческую популяцию. Изучение иммунопатогенеза ВИЧ-1 показало, что ведущим фактором инфекции является виремия, поддерживаемая многогранными биологическими эффектами ВИЧ-1. Поэтому эффективными лекарственными или вакцинными препаратами будут те, которые повысят противовирусную активность внутриклеточных белков (например, TRIM-5a), позволят сохранить количественные и качественные показатели CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и будут способны индуцировать антитела с высокой специфичностью и широкой нейтрализующей активностью дивергентных вирусов.

*Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. Academic Press: San Diego, CA. 2015; 348 p.
2. Katze M.G., Korth M.J., Law G.L., et al. Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology. Academic Press: San Diego, CA. 2016; 422 p.
3. Parrish NF, Tomonaga K. Endogenized viral sequences in mammals. *Curr Opin Microbiol.* 2016; 31: 176-183. DOI: 10.1016/j.mib.2016.03.002
4. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology, 5th ed. Academic Press: San Diego, CA. 2016; 454 p.
5. Freed E.O. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbio.* 2015; 13: 484-496. DOI: 10.1038/nrmicro3490
6. Сергиев В.П. Гипотеза формирования невосприимчивости человека к вирусу иммунодефицита // Гигиена и санитария. - 2010. - № 5. - С.12-16. [Sergiev VP. Gipoteza formirovaniya nevospriimchivosti cheloveka k virusu immunodefitsita [Hypothesis of the formation of human immunity to the immunodeficiency virus]. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2010; 5: 12-16. (In Russ.)].
7. Hayward A. Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Curr Opin Virol.* 2017; 25: 23-27. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.06.006
8. Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity.* 2018; 48: 872-895. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.030

9. Tubita A, Lombardi Z. Beyond Kinase Activity: ERK5 Nucleo-cytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1-17. DOI: 10.3390/ijms21030938
10. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J.* 2019; 38 (8): e100941. DOI: 10.15252/em-bj.2018100941
11. Domingo E, Perales C. Quasispecies and virus. *Eur Biophys J.* 2018; 4 (47): 443-457. DOI: 10.1007/s00249-018-1282-6
12. Guo YJ, Pan WW, Liu SB. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Experimental and therapeutic medicine.* 2020; 19 (3): 1997-2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
13. Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol.* 2019; 126: 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.018
14. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe.* 2017; 22: 176-184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.05.004
15. Чикаев А.Н. Пептиды-имитаторы эпитопов ВИЧ-1, узнаваемых нейтрализующими антителами широкого спектра действия: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Кольцово: Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 2015. – 118 с. [Chikaev AN. Peptidy-imitatory epitopov VICH-1, uznavaemyh nejtralizuyushchimi antitelami shirokogo spektra dejstviya: dissertatsiya na soiskaniye uchonoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk [Peptides-simulators of the HIV-1 recognized by neutralized antibodies of a wide spectrum of action: dissertation for the degree of candidate of biological sciences]. Kolcovo: Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr virusologii i biotekhnologii "Vektor" [Kolcovo: State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"]. 2015; 118 p. (In Russ.)].
16. Griffin DE. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses.* 2016; 10 (8): 282-291. DOI: 10.3390/v8100282
17. Luo LY, Hahn WC. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins. *J Genet Genomics.* 2015; 42 (10): 521-529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
18. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics.* 2015; 14 (9): 2341-2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
19. Петричук С.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., [и др.]. Оценка эффективности анти-TNF терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями по активности NF-κB в популяциях лимфоцитов // Российский иммунологический журнал. – 2022. – № 25, вып. 4. – С.491-498. [Petrichuk SV, Radygina TV, Kupцова DG, et al. Ocenka effektivnosti anti-TNF terapii u detej s immunozavisimymi zabolevaniyami po aktivnosti NF-κB v populyacijah limfocitov [Evaluation of the effectiveness of anti-TNF therapy in children with immune-dependent diseases by NF-κB activity in lymphocyte populations]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal* [Russian Immunological Journal]. 2022; 25 (4): 491-498. (In Russ.)]. DOI: 10.46235/1028-7221-1191-EOA
20. Krupovic M, Koonin EV. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (11): e2401-e2410. DOI: 10.1073/pnas.1621061114
21. Ключникова А.А. Перекодирование белков центральной нервной системы модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденозидезаминазами: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва: Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 2021. – 24 с. [Klyuchnikova AA. Perekodirovanie belkov central'noj nervnoj sistemi model'nyh organizmov i cheloveka vsledstvie redaktirovaniya matrichnoj RNK adenziddezaminazami: avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchonoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk [Recoding of proteins in the central nervous system of model organisms and humans due to editing messenger RNA by adenosidesaminases: dissertation for the degree of candidate of biological sciences]. Moskva: Nauchno-issledovatel'skiy institut biomeditsinskoj khimii imeni VN Orekhovicha [Moscow: Research Institute of Biomedical Chemistry named after VN Orekhovich]. 2021; 24 p. (In Russ.)].
22. Wang B, Li X, Liu L, Wang M. β-Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res.* 2020; 53 (33): 1-11. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7
23. Stecca B, Rovida E. Impact of ERK5 on the Hallmarks of Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (6): 1-22. DOI: 10.3390/ijms20061426
24. Yang L, Shi P, Zhao G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020; 5 (8): 1-35. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
25. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 2010; 11 (6): e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191
26. Калинина А.А. Гемопоэтические, иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства рекомбинантного циклофилина А человека: диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, 2019. – 194 с. [Kalinina AA. Gemopoeticheskiye, immunomoduliruyushchiye i protivopukholevyye svoystva rekombinantnogo tsiklofilina A cheloveka : dissertatsiya na soiskaniye uchonoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk [Hematopoietic, immunomodulatory and antitumor properties of human recombinant cyclophilin A: dissertation for the degree of candidate of biological sciences]. Moskva: Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr onkologii imeni NN Blokhina [Moscow: National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhina]. 2019; 194 p. (in Russ.)].
27. Шеломов А.С. Клиническая, иммунологическая, вирусологическая характеристика поражений центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург: Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова, 2018. – 135 с. [Shelomov AS. Klinicheskaya, immunologicheskaya, virusologicheskaya harakteristika porazhenij central'noj nervnoj sistemy pri VICH-infekcii: dissertatsiya na soiskanie uchonoy stepeni kandidata medicinskih nauk [Clinical, immunological, virological characteristics of lesions of the central nervous system in HIV infection: dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Saint Petersburg: Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni akademika IP Pavlova [Saint Petersburg: First Saint Petersburg State Medical University named after Academician IP Pavlov]. 2018; 135 p. (in Russ.)].
28. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity.* 2019; 50 (1): 37-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
29. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion

- with influenza A virus. *Nat Immunol.* 2019; 20: 1035-1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
30. Азовцева О.В. Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит: диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2021. – 197 с. [Azovtseva OV. Koinfekciya: VICH-infekciya, tuberkulez, hronicheskij virusnyj gepatit: dissertaciya na soiskanie uchyonoj stepeni doktora medicinskih nauk [Coinfection: HIV infection, tuberculosis, chronic viral hepatitis: dissertation for the degree of doctor of medical sciences]. Saint Petersburg: Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni akademika IP Pavlova [Saint Petersburg: First Saint Petersburg State Medical University named after Academician IP Pavlov]. 2021; 197 p. (In Russ.)].
31. Пашков Е.А., Файдулаев Е.Б., Корчевая Е.Р., [и др.]. Нокдаун клеточных генов FLTA4, Nup98 и Nup205 как супрессор вирусной активности гриппа A/WSN/33(H1N1) в культуре клеток A549 // Тонкие химические технологии. – 2021. – № 16, вып. 6. – С.476-489. [Pashkov EA, Faizuloev EB, Korchevaya ER, et al. Nokdaun kletochnyh genov FLTA4, Nup98 i Nup205 kak supressor virusnoj aktivnosti grippa A/WSN/33(H1N1) v kul'ture kletok A549 [Knockdown of FLT4, Nup98, and Nup205 cellular genes as a suppressor for the viral activity of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture]. *Tonkie himicheskie tekhnologii* [Fine biochemical technologies]. 2021; 16 (6): 476-489 p. (In Russ.)]. DOI:10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489
32. Enard D, Cai L, Gwennap C, Petrov DA. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals. *Elife.* 2016; 5: e12469. DOI: 10.7554/eLife.12469
33. Головин Е.В., Мустафин Е.Г., Мартынова Е.В., [и др.]. Безопасная модель ВИЧ-инфекции для оценки антиретровирусной активности лекарственных препаратов // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С.55-60. [Golovin EV, Mustafin IG, Galeev OR, et al. Bezopasnaya model' VICH-infekcii dlya ocenki antiretrovirusnoj aktivnosti lekarstvennyh preparatov [Safe model of HIV infection to assess antiretroviral activity of medical drugs]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine]. 2012; 1: 55-60. (In Russ.)].
34. Гладкова Д.В., Ветчинова А.С., Богословская Е.В., [и др.]. Подавление экспрессии гена CCR5-рецептора человека с помощью искусственных микроРНК // Молекулярная биология. – 2013. – № 47, вып. 3. – С.475-485. [Gladkova DV, Vetchinova AS, Bogoslovskaya EV, et al. Podavlenie ekspressii gena CCR5-receptora cheloveka s pomoshch'yu iskusstvennyh mikroRNK [Suppression of human CCR5 receptor gene expression using artificial microRNAs]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology]. 2013; 47 (3): 475-485. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S002689841303004X
35. Степанова В.В., Гельфанд М.С. Редактирование РНК. Классические примеры и перспективы новых технологий // Молекулярная биология. – 2014. – № 48, вып. 1. – С.15-21. [Stepanova VV, Gelfand MS. Redaktirovanie RNK; Klassicheskie primery i perspektivy novykh tekhnologij [RNA editing: Classical examples and prospects of new technologies]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology]. 2014; 48 (1): 15-21. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898414010157
36. Взоров А.Н., Компанс Р.В. Вакцины против ВИЧ на основе вирусоподобных частиц и влияние модификаций в белке Env на их антигенные свойства // Молекулярная биология. – 2016. – № 50, вып. 3. – С.406-415. [Vzorov AN, Kompans RV. Vakciny protiv VICH na osnove virusopodobnyh chastic i vliyanie modifikacij v belke Env na ih antigennye svoystva [Vaccines against HIV based on virus-like particles and the influence of modifications in the Env protein on their antigenic properties]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology]. 2016; 50 (3): 406-415. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898416030113
37. Xu X., Zhang M., Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Molecular Cancer.* 2020; 19 (165): 1-35. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
38. Золотов М.О., Жестков А.В., Борисова О.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у лиц, живущих с ВИЧ: монография. – Самара: Артемова А.В., 2024. – 101с. [Zolotov MO, Zhestkov AV, Borisova OV. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii u lic, zhivushchih s VICH: monografiya [Vaccine prevention of pneumococcal infection in people living with HIV: monograph]. Samara: Artemova AV [Samara: Artemova AV]. 2024; 101 p. (in Russ.)].
39. Геращенко С. М. Обзор моделей состояния иммунной системы при ВИЧ-инфекции // Вестник Пензенского государственного университета. – 2018. – № 4, вып. 24. – С.52-56. [Gerashchenko SM. Obzor modelej sostoyaniya immunnoj sistemy pri VICH-infekcii [Review of models of the state of the immune system during HIV infection]. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Penza State University.] 2018; 4 (24): 52–56. (in Russ.)].
40. Матиевская Н. В., Киреев Д. Е. Дмитриюкова М. Ю. Клинико-иммунологические и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ-1 // ВИЧ- и иммуносупрессия. – 2015. – Т. 7, № 1. – С.52–53. [Matievskaya NV, Kireev DE, Dmitriyukova MY. Kliniko-immunologicheskie i epidemiologicheskie osobennosti VICH-infekcii v zavisimosti ot tropizma VICH-1 [Clinical, immunological and epidemiological features of HIV infection depending on the tropism of HIV-1] *VICH- i immunosupressiya* [HIV infection and immunosuppression.] 2015; 7 (1): 52–53. (in Russ.)].
41. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С.22–35. [Simbirtsev AS. Immunopatogenez i perspektivy immunomoduliruyushchej terapii VICH-infekcii; Chast' 1: Obshchie voprosy immunologii i VICH [Immunopathogenesis and prospects for immunomodulatory therapy of HIV infection; Part 1: General issues of immunology and HIV] *VICH-infekciya i immunosupressii* [HIV infection and immunosuppression.] 2017; 9 (1): 22–35. (in Russ.)].
42. Хаитов Р.М. СПИД; 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с. [Khaitov RM. SPID: 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [AIDS: 2nd ed, revised and additional]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2018; 496 p. (in Russ.)].
43. Ali SA, Teow SY, Omar TC, et al. A Cell Internalizing Antibody Targeting Capsid Protein (p24) Inhibits the Replication of HIV-1 in T Cells Lines and PBMCs: A Proof of Concept Study. *PLoS ONE.* 2016; 11 (1): e0145986.
44. Boritz EA, Douek DC. Perspectives on Human Immunodeficiency Virus (HIV) Cure: HIV Persistence in Tissue. *J Infect Dis.* 2017; 215 (suppl 3): S128–S133.
45. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature.* 2014; 505 (7484): 509–514.
46. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32: e00064-18.

47. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem.* 2019; 294 (41): 15137–15157.
48. Sokoya T, Steel H, Nieuwoudt M, et al. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 6825493.
49. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, et al. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol.* 2017; 8: 580.
50. Pedro KD, Henderson AJ, Agosto LM. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir. *Virus Res.* 2019; 265: 115–121.
51. Scagnolari C, Antonelli G. Type I interferon and HIV: Subtle balance between antiviral activity, immunopatho-  
genesis and the microbiome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 40: 19–31.
52. Борисова О. В., Агафонова О. В., Еременко Е. П., [и др.]. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2, вып. 6. – С.10–14. [Borisova OV, Agafonova OV, Ere-  
menko EP, et al. Osobennosti epidemiologii VICH-infekcii v sovremennyh usloviyah (na primere Samarskoj oblasti) [Features of the epidemiology of HIV infection in modern conditions (using the example of the Samara region)]. *Nauka i innovacii v medicine* [Science and innovations in medicine]. 2017; 2 (6): 10–14. (in Russ.)].