

УДК 616.98:578.828.6-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma567931>

Обзорная статья



Новый взгляд на иммунопатогенез инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Благодаря достижениям биотехнологии и генетики были установлены многочисленные особенности репродукции вируса иммунодефицита человека и его иммунопатогенеза. Генетические исследования поставили под сомнение Африканское происхождение вируса. Так, количество лиц с мутационными изменениями в аллеле CCR5Δ32, обеспечивающими генетическую защиту от вируса иммунодефицита человека, убывает с севера на юг. Охарактеризована вероятность адаптации вируса человекообразных обезьян в человеческой популяции. Открыты новые биологические эффекты и их влияние на иммунопатогенез инфекции хорошо известных генов вируса иммунодефицита человека *Gag* (структурные белки), *Pol* (ферменты) и *Env* (гликопротеины оболочки), кодируемых ими белков, а также ряда дополнительных белков. Так, основная задача гена *Tat* — стимулирование процессов транскрипции провирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты и транспорт рибонуклеиновой кислоты из ядра в цитоплазму клетки. *Rev* способствует синтезу вирусных структурных белков и ферментов, обеспечивает доступность полноразмерной геномной рибонуклеиновой кислоты для включения в репродуцированное вирусное потомство. Вирусы с отсутствием гена *vif* примерно в 1000 раз менее вирулентны по сравнению с дикими штаммами. Фактор APOBEC3G ингибирует размножение лентивирусов у приматов, но у человека ему свойственен полиморфизм биологических эффектов. Вирусный белок R влияет на скорость размножения вируса в Т-лимфоцитах, способствует их разрушению. Он же способствует протеасомальной деградации и изменению белков. Мишенями Vpr могут быть структурно-специфическая субъединица эндонуклеазы SLX4, урацил-дезоксинуклеокислотная гликозилаза 2, геликазоподобный транскрипционный фактор. Vpr — мощный ингибитор тетерина вирусами иммунодефицита 1-го типа группы M, а у вирусов группы N он проявляет низкую активность. Белки Vpr, Nef, Env большинства лентивирусов отличаются более высокой тропностью к рецептору CD4 по сравнению с тетерином, белками-инкорпораторами серина. Эти белки включаются в вирусные частицы и снижают их инфекционность, ингибируя слияние с клетками-мишенями. Белок, содержащий трехсторонний мотив 5α, белок миксовирусной активности 2/B составляют древнюю систему защиты от ретровирусов и чрезвычайно вариабельны по эффективности нарушать репродукцию вирусов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека; синдром приобретенного иммунодефицита; вирусы; лимфоциты; иммунопатогенез; нуклеиновые кислоты; протеасомальная деградация; миксовирусная активность.

Как цитировать

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Новый взгляд на иммунопатогенез инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 665–680. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma567931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma567931>

Review article

A new look at the immunopathogenesis of infection caused by the human immunodeficiency virus

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, V.N. Tsygan¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Thanks to the achievements of biotechnology and genetics, numerous features of reproduction of the human immunodeficiency virus and its immunopathogenesis have been established. Genetic studies have called into question the African origin of the virus. Thus, the number of individuals with mutational changes in the CCR5Δ32 allele among the population providing genetic protection against human immunodeficiency virus is decreasing from north to south. The probability of adaptation of the great ape virus in the human population is characterized. New biological effects and their influence on the immunopathogenesis of infection of the well-known human immunodeficiency virus genes Gag (structural proteins), Pol (enzymes) and Env (envelope glycoproteins), the proteins encoded by them, as well as a number of additional proteins have been discovered. Thus, the main task of the Tat gene is to stimulate the transcription of proviral deoxyribonucleic acid and the transport of ribonucleic acid from the nucleus to the cytoplasm of the cell. Rev promotes the synthesis of viral structural proteins and enzymes, ensures the availability of full-sized genomic ribonucleic acid for inclusion in the reproduced viral progeny. Viruses with the absence of the vif gene are about 1000 times less virulent compared to wild strains. The APOBEC3G factor inhibits the reproduction of lentiviruses in primates, but in humans it is characterized by polymorphism of biological effects. Viral protein R affects the rate of reproduction of the virus in T-lymphocytes, contributes to their destruction. It also promotes proteasomal degradation and protein modification. Vpr targets may be a structurally specific endonuclease subunit SLX4, uracil-deoxynucleoacid glycosylase 2, and a helicase-like transcription factor. Vpu is a powerful inhibitor of teterin by type 1 immunodeficiency viruses of group M, and in group N viruses it shows low activity. Vpu, Nef, and Env proteins of most lentiviruses are characterized by higher tropicity to the CD4 receptor compared to teterin, serine incorporation proteins. These proteins are incorporated into viral particles and reduce their infectivity by inhibiting fusion with target cells. The protein containing the tripartite motif 5a, the protein of mixovirus activity 2/B constitute an ancient system of protection against retroviruses and are extremely variable in their effectiveness to disrupt the reproduction of viruses.

Keywords: human immunodeficiency virus; viruses; acquired immune deficiency syndrome; lymphocyte; immunopathogenesis; nucleic acids; proteasomal degradation; mixovirus activity.

To cite this article

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. A new look at the immunopathogenesis of infection caused by the human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(4):665–680. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma567931>

Received: 01.08.2023

Accepted: 14.11.2023

Published: 20.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (Coronavirus infection disease 2019, COVID-19) несколько в тень отошли проблемы, связанные с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). СПИД — терминальная стадия заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). До появления COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), СПИД с 1992 г. был основной причиной смерти людей в Соединенных Штатах Америки (США) в возрасте от 25 до 44 лет. В отчете Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) число новых случаев заражения ВИЧ-1 в мире в 2018 г. составило 1,7 млн человек, а общее число инфицированных достигло почти 40 млн человек. До распространения в человеческой популяции ВИЧ считался зоонозной инфекцией, однако его распространение среди людей стало следствием политических, экономических и социальных изменений. Урбанизация, легкость миграции больших групп населения по всему миру, а также длительное бессимптомное течение заболевания способствовали (и способствуют) распространению ВИЧ-1. С начала пандемии ВИЧ-1 стал причиной смерти более чем 32 млн человек. В настоящее время ВИЧ-1 по-прежнему остается основной причиной инфекционной летальности. Поэтому ВИЧ-1 — это один из наиболее интенсивно изучаемых инфекционных агентов. Проведенные исследования позволили по-новому посмотреть на принципы вирусологии, клеточной биологии и иммунологии, были установлены многочисленные особенности репродукции ВИЧ-1, его иммунопатогенеза. Все это продемонстрировало огромный масштаб проблем, с которым сталкиваются вирусологи, иммунологи и практические врачи в своих усилиях по контролю над этим вирусом. Поэтому на основании новых литературных данных о биологических особенностях этого вируса существует необходимость оценить перспективы локализации инфекции, вызванной ВИЧ-1.

Цель исследования — на основании данных отечественной и зарубежной научной литературы изучить современные данные иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена современная отечественная и зарубежная научная литература за период с 2010 по 2022 г., посвященная иммунопатогенезу ВИЧ-инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологию СПИДа установили исследователи из Института Пастера в 1983 г., выделив ВИЧ-1 из лимфатического узла пациента, страдающего лимфаденопатией. Значимость этого открытия стала очевидной в следующем году, когда был выделен цитопатический Т-клеточно-тропный

ретровирус из клеток крови больных СПИДом исследователями из Национального института здравоохранения США и Калифорнийского университета в Сан-Франциско. Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям было установлено, полученные ими изоляты идентичны образцам, полученным специалистами Института Пастера, и морфологически сходны с вирусами семейства *Retroviridae* подсемейства *Lentivirinae*. Первый лентивирус был идентифицирован еще в 1904 г. и вызывал эпизодическую аутоиммунную гемолитическую анемию у лошадей. Позже лентивирусы были обнаружены у овец, кошек и приматов. В 1986 г. в отдельных регионах Западной Африки был выявлен ВИЧ-2, вызывающий СПИД, но с более длительным инкубационным периодом и более низкой заболеваемостью. Лентивирусы, вирусы иммунодефицита обезьян (Simian immunodeficiency viruses, SIV) были идентифицированы у большого количества диких африканских приматов и в большинстве случаев не вызывали у них заболеваний. Однако лабораторное заражение азиатских макак вирусами, выделенными от африканских черных мангабеев (SIVsm), приводило у них к развитию СПИДа. Интересно и то, что, несмотря на достаточно частый контакт людей в Африке со многими видами приматов, инфицированных SIV, это не приводило к появлению новых вирусов, тропных к человеку. Исключение составляют лишь ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Так, четыре передачи от обезьян к человеку привели к появлению четырех групп ВИЧ-1. Две независимые передачи вирусов от шимпанзе к человеку привели к появлению ВИЧ-1 групп М и N (рис. 1).

Единственный случай передачи вируса от шимпанзе к гориллам привел к появлению линий SIVgor, которые впоследствии дважды передавались от горилл к человеку, что привело к появлению групп ВИЧ-1 О и Р (рис. 1). Из четырех групп ВИЧ-1 только группа М распространилась по всему миру. На эту группу приходится 95 % всех случаев инфицирования ВИЧ-1. В настоящее время установлены 12 подтипов М (клады от А до L), а также рекомбинанты между кладами, которые различаются по своему географическому распределению. Группа В является наиболее распространенным подтипом в Северной Америке и Европе, и, следовательно, этот клад изучен наиболее глубоко. Анализ сохраненных образцов крови и тканей показывает, что общий предок вирусов группы М, возможно, был передан человеку еще в 1900 г. Группа О ВИЧ-1 включает несколько подтипов, но встречается относительно редко, а группы N и Р были идентифицированы только в Камеруне. Напротив, передача ВИЧ-2 человеку от черных мангабеев привела к появлению 10 групп ВИЧ-2, которые почти неотличимы по нуклеотидным последовательностям от штаммов SIVsm. Из них группы А и В, обнаруженные в разных частях Западной Африки, вызывают большинство инфекций. Самая первая информация о заражении ВИЧ-1 была получена в 1959 г. при анализе образца сыворотки мужчины племени Банту

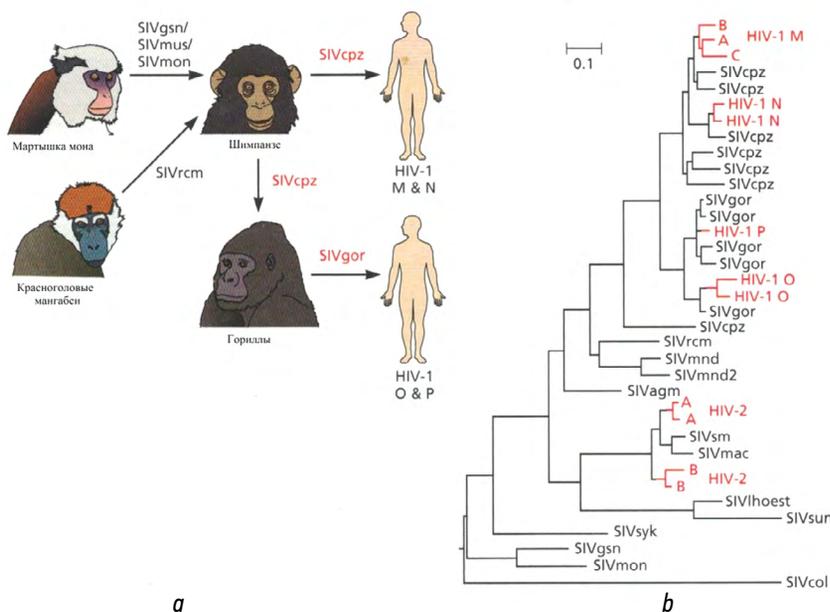


Рис. 1. Эволюция лентивирусов у приматов (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020): *a* — зоонозная передача лентивирусов приматов от низших приматов к высшим; *b* — филогенетическое дерево, показывающее предполагаемые эволюционные отношения между лентивирусами приматов. Вирусы человека обозначены красным цветом. Подвиды шимпанзе: gsn — большая пятнистоногая обезьяна; mus — усатая обезьяна; mon — Мона обезьяна; rcm — мангабей; cpz — шимпанзе; gor – горилла; mnd — мандрил обезьяна; agm — африканская зеленая мартышка ; mac — макака; lhoest — обезьяна Л,Хозста (горная обезьяна); sun – солнечнохвостая обезьяна; syk — обезьяна Сайкса; col — обезьяна колобус
Fig. 1. Evolution of primate lentiviruses (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020): *a* — zoonotic transmission of primate lentiviruses from lower primates to higher primates; *b* — phylogenetic tree showing the supposed evolutionary relationships between primate lentiviruses. Human viruses are indicated in red. Subspecies of chimpanzees: gsn — great spotted-nosed monkey; mus — mustachioed monkey; mon — Mona monkey; gor — gorilla; rcm — mangabey; cpz — chimpanzee; mnd — mandrill monkey; agm — African green monkey; mac — makaka; lhoest — obez'yana L,Khoesta (gornaya obez'yana); sun — solnechnokhlostaya obez'yana; syk — obez'yana Sayksa; col — obez'yana kolobus

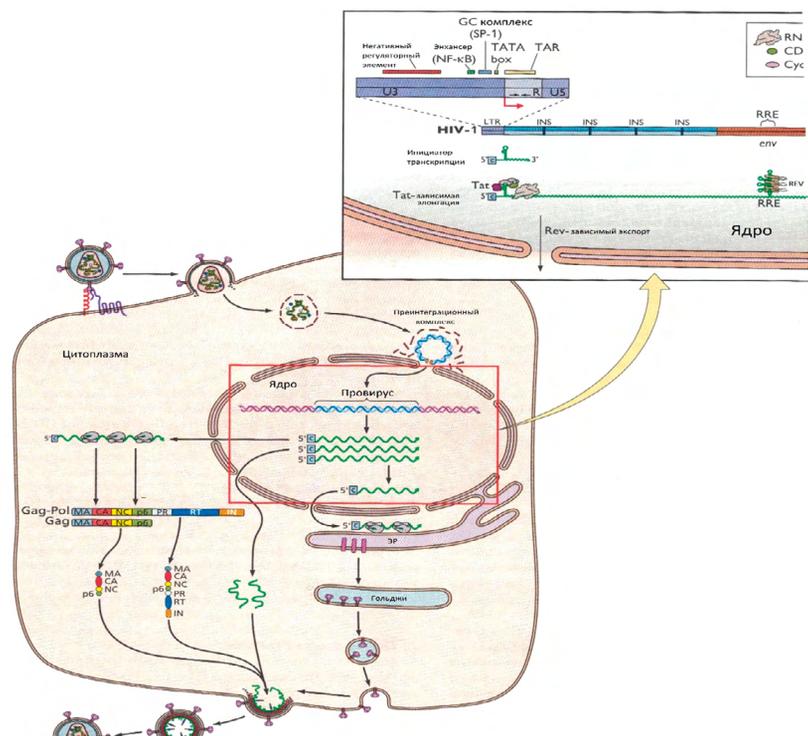


Рис. 2. Белки Tat и Rev в репродуктивном цикле ВИЧ-1 (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020)
Fig. 2. Mechanisms of Tat and F function in the HIV-1 reproduction cycle (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020)

из города Леопольдвиль (Киншаса), Демократическая республика Конго. Филогенетический анализ вирусных последовательностей выделенного штамма (ZR59) поставил его рядом с предковыми типами групп В и D. Поскольку этот штамм не лежит в основе группы М, вероятно, эта группа возникла в результате межвидовой передачи от шимпанзе человеку в Африке примерно в 1930 г. Дальнейшее изучение вирусных последовательностей биопсийных образцов лимфатических узлов в 1960 г. показало, что последовательности ZR59 и DRC60 значительно различаются (12%). Видимо, эпидемии возникали гораздо ранее 1959/1960 гг., а так как общий предок циркулировал уже в 1910 г., то сама передача вируса произошла еще раньше. Таким образом, период между 1850 и 1910 г., вероятнее всего, и является «окном» перехода штаммов шимпанзе к человеку и началом пандемии ВИЧ/СПИДа. Анализ последовательностей штаммов ВИЧ-1 и SIVcpz подтверждает, что «родиной» ВИЧ являются джунгли Камеруна недалеко от реки Конго. Именно в Киншасе было обнаружено наибольшее разнообразие вирусных геномов подтипов группы М [1, 2].

Все геномы ретровирусов кодируют три основных полипротеина: Gag (структурные белки), Pol (ферменты) и Env (гликопротеины оболочки), а также ряд дополнительных белков. Белки Tat и Rev выполняют регуляторные функции, необходимые для репродукции вируса. Остальные четыре дополнительных белка ВИЧ-1: Vif, Vpr, Vpu и Nef не входят в большинство иммортализованных Т-клеточных линий. Тем не менее эти белки модулируют размножение вируса и они необходимы для эффективной репродукции вирусов *in vivo*. Роль и функции вспомогательных регуляторных белков, анализ эффектов мутаций в белково-кодирующих последовательностях полноразмерного вирусного генома, свойства вирусных белков, экспрессируемых плазмидами ВИЧ-1, лентивирусами приматов изучены с использованием культуры клеток (КК). Однако, несмотря на то, что такие исследования позволяют получить информацию о биологических свойствах вирусов, эти свойства далеко не всегда воспроизводят свои биологические характеристики и особенности иммунопатогенеза *in vivo* у человека. Среди основных биологических характеристик иммунопатогенеза ВИЧ-1 можно выделить следующие: основным корецептором ВИЧ-1 является хемоткиновый рецептор CCR5, экспрессируемый CD4⁺ Т-лимфоцитами. Мутационные изменения CCR5 связаны с утратой 32 пар нуклеотидов (CCR5Δ32), что обеспечивает генетическую защиту от ВИЧ-1. В норме этот рецептор связывается с макрофагальными воспалительными белками, регулирует активность Т-лимфоцитов, макрофагов. Выявлено, что мутационные изменения в аллели CCR5Δ32 среди населения убывают с севера на юг. Так, они встречаются у 15 % скандинавов и поморов, у 5 % итальянцев и не встречаются в Юго-Восточной Азии и Африке. В России они встречаются у 17–24 % населения. Установление географического распространения

аллеля CCR5Δ32 позволило некоторым исследователям выдвинуть гипотезу о внеафриканском происхождении ВИЧ-1 [2].

Некоторые белки ВИЧ-1 способствуют репродукции, функционируя как белки адаптеры, и нарушают нормальный трафик противовирусных клеточных белков, приводя их к деградации. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (the gut-associated lymphoid tissue, GALT) содержит около 40 % лимфоцитов организма и является основным местом размножения ВИЧ-1. Определяющий признак, связанный с заболеванием ВИЧ-1, — снижение количества и нарушение функций иммунокомпетентных клеток (ИКК). У большинства больных СПИДом выявляются оппортунистические инфекции. Такие биологические особенности ВИЧ-1 как интеграция вирусного генома в геном клеток хозяина, инфицирование многих типов клеток, трудности их выявления и определения количества инфицированных клеток организма, являющихся латентными резервуарами ВИЧ-1 — серьезное препятствие для эффективной элиминации вируса из макроорганизма [3, 4].

Активатор транскрипции ген *Tat* регулирует экспрессию интегрированной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВИЧ-1 в области транскрипции длинных концевых повторов (long terminal repeat, LTR). LTR ВИЧ-1 функционируют как промоторы в различных типах клеток, однако базальный уровень их активности низкий. LTR ВИЧ-1 включают энхансерные последовательности, связывающие активаторы транскрипции, в том числе и нуклеарный фактор транскрипции NF-κB. 5'-конец вирусного транскрипта содержит уникальную регуляторную последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК) — трансактивирующий элемент ответа (trans-activating response element, TAR) (рис. 2).

Tat активирует транскрипцию, детерминируя синтез активатора транскрипции — белка p14, который усиливает элонгацию интегрированной вирусной ДНК и транспорт РНК из ядра в цитоплазму клетки. В отличие от онкогенных ретровирусов с более простыми геномами полноразмерный транскрипт ВИЧ-1 содержит многочисленные 5'- и 3'-сайты сплайсинга. Регуляторные белки Tat и Rev, вспомогательный белок Nef синтезируются на ранних стадиях инфекции из многократно сплайсированных матричных РНК (мРНК). Поскольку *Tat* впоследствии стимулирует транскрипцию, эти мРНК изначально вырабатываются в большом количестве. Однако накопление белка Rev приводит к изменению структуры мРНК и к временному сдвигу экспрессии вирусных генов. Rev — РНК-связывающий белок — распознает поздние структурные транскрипты в области *env*, которая называется Rev-чувствительным элементом (Rev-responsive element, RRE). По мере увеличения концентрации Rev нессплайсированные или одиночно сплайсированные транскрипты, содержащие RRE, экспортируются из ядра. То есть Rev способствует синтезу вирусных структурных белков и ферментов, обеспечивает доступность полноразмерной геномной РНК

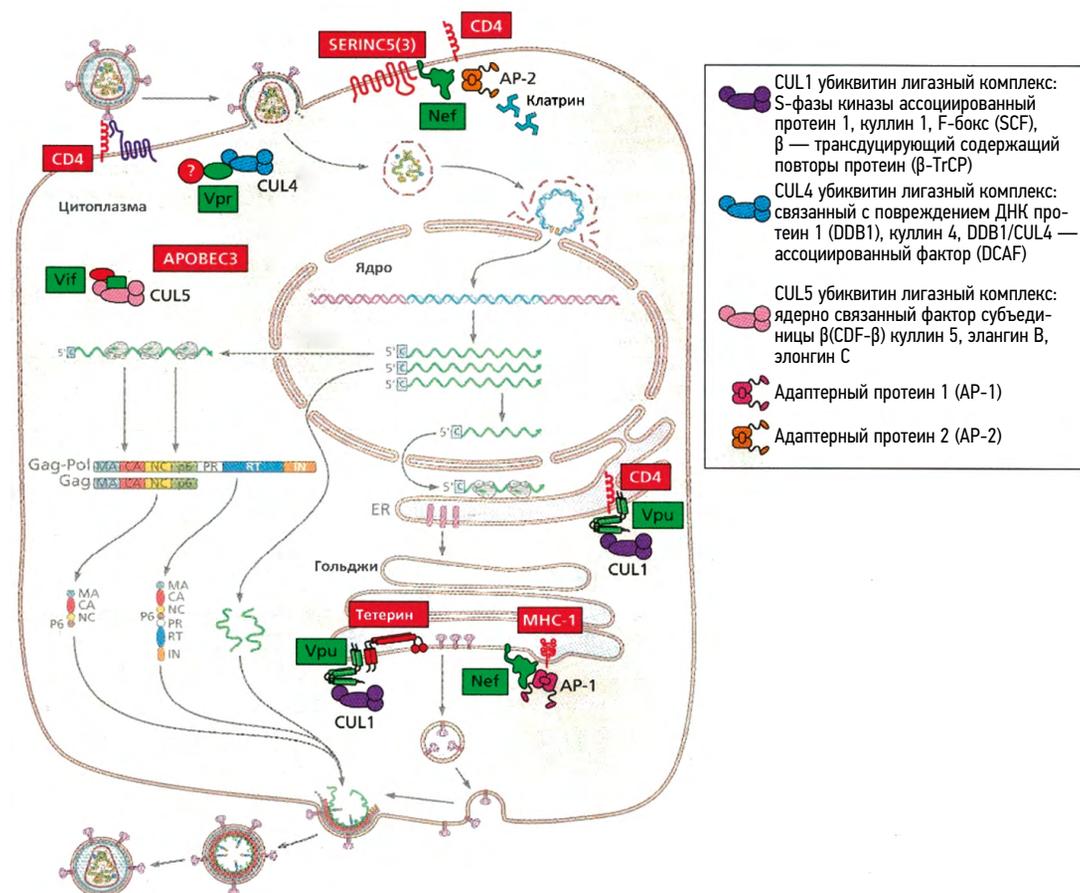


Рис. 3. Адаптерные функции вспомогательных белков ВИЧ-1 (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020): основные мишени ВИЧ-1 (красный цвет); вспомогательные белки ВИЧ-1 (зеленый). Показано их расположение в инфицированной клетке и основные этапы репродуктивного цикла ВИЧ-1. Лентивирусные вспомогательные белки блокируют рестрикционные белки хозяина, в организме которого вирус размножается, но не их аналоги, даже родственных видов. Это было продемонстрировано при разработке животных моделей для ВИЧ-1

Fig. 3. Adaptive functions of auxiliary proteins of the human immunodeficiency virus 1 (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020): the main targets of the human immunodeficiency virus 1 (red); auxiliary proteins of the human immunodeficiency virus 1 (green). Their location in an infected cell and the main stages of the human immunodeficiency virus 1 reproductive cycle are shown. Lentiviral helper proteins block the restriction proteins of the host in whose body the virus multiplies, but not their counterparts, even related species. This has been demonstrated in the development of animal models for HIV-1

для включения в репродуцированное вирусное потомство. Вспомогательные белки Vif, Vpr и Vpu (для ВИЧ-1) или Vif, Vpr и Vpx (для ВИЧ-2) продуцируются позже. Этим вспомогательным белкам ВИЧ-1 свойственны многочисленные биологические свойства, однако наиболее важные — антагонизм по отношению к клеточным защитным белкам хозяина, ограничивающим размножение ВИЧ-1. Кроме того, данные белковые факторы рестрикции проявляют видоспецифическую активность (рис. 3) [5–7].

Белок Vif (фактор вирусной инфекционности) массой 23 кДа накапливается в цитоплазме инфицированных клеток при продуцировании определенными линиями CD4⁺ T-клеток, другими лимфоцитами периферической крови и макрофагами. Вирусы с отсутствием гена *vif* примерно в 1000 раз менее вирулентны по сравнению с дикими штаммами. Этот феномен был объяснен открытием первого фактора рестрикции мРНК аполипротеина В, редактирующего каталитический полипептидоподобный

фермент 3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G, APOBEC3G). APOBEC3G — член семейства цитидиндезаминаз, которые содержат один или два Zn-связывающих домена и дезаминантную одноцепочечную ДНК (оцДНК). По крайней мере, три других члена семейства APOBEC (3F, 3H, 3DE) могут ингибировать размножение лентивирусов у приматов. У людей APOBEC3H свойственны многочисленные полиморфизмы, что изменяет его активность против ВИЧ-1, которая весьма вариативна. Эти ферменты взаимодействуют с вирусной РНК и включаются в репродуцированные вирусные частицы. Однако они остаются неактивными до тех пор, пока в клетке-мишени не произойдет синтез первой минус (–) цепи вирусной ДНК и разрушение матрицы РНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ). Затем белки APOBEC3 дезаминируют промежуточный продукт оцДНК в участках дезоксицитидина (dC), заменяя цитозин (C) на урацил (U). Следовательно, в таких участках дополнение (+) цепи

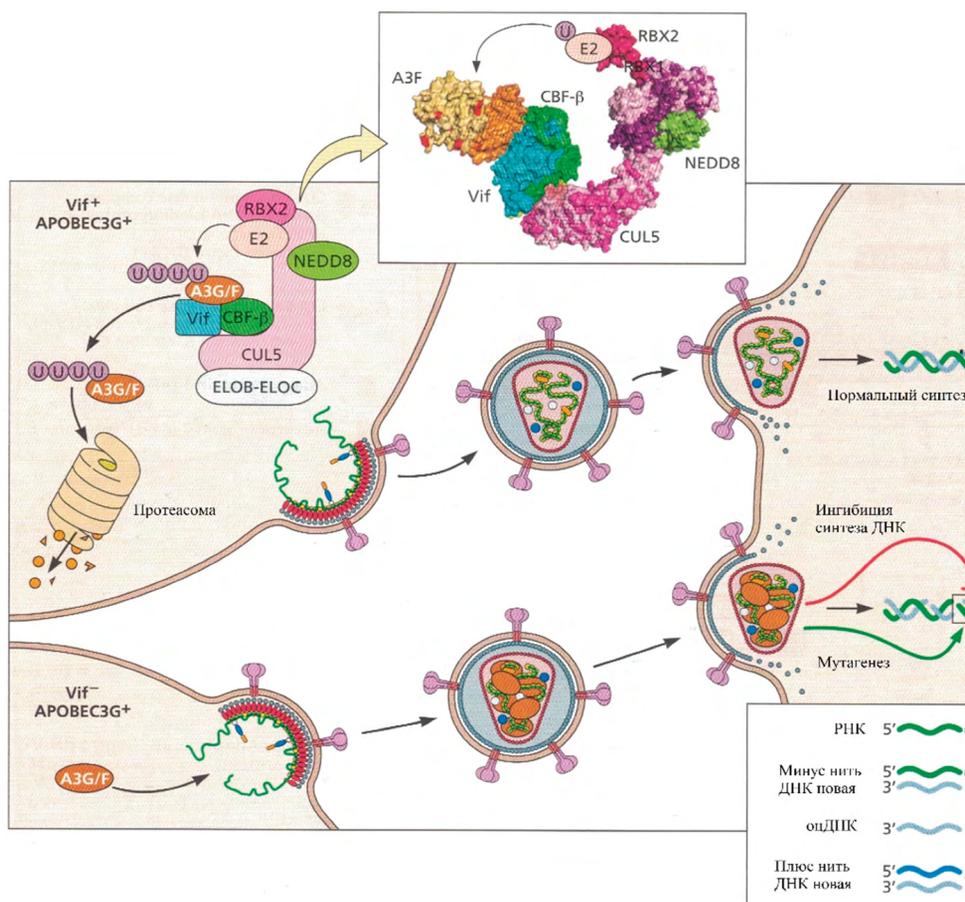


Рис. 4. Механизм активации АРОВЕС3 и деградация Vif (по Дж. Флинту, В. Раканьелло, Г. Ралла и др. Принципы вирусологии. 5-е изд. Т. II. 2020)

Fig. 4. Mechanism of action of APOBEC3G and degradation by Vif (on J. Flint, V. Racaniello, G. Rall et al. Principles of Virology. Fifth edition. Vol. II. 2020)

дезаминированной (–) цепью будет содержать дезоксиаденозин (dA) вместо нормального дезоксигуанозина (dG). Частота перехода G в A в геномах vif-дефектных вирусных частиц аномально высока и характеризуется как гипермутация. Кроме того, связывание белков АРОВЕС3 с вирусной РНК в инфицированных клетках может приводить к ингибированию ОТ. Vif способствует протеасомной деградации белков АРОВЕС3, снижает их концентрацию в цитоплазме клеток и тем самым блокирует противовирусную активность АРОВЕС3. Кроме того, Vif, соединяясь с белковым комплексом куллин 5 (cullin 5, CUL5), образует убиквитинлигазу E3, распознающую АРОВЕС3, и индуцирует процессы полиубикитинирования с последующей деградацией в протеасомах (рис. 4) [8–10].

Распознавание АРОВЕС3 происходит видоспецифическим образом: vif ВИЧ-1 может разрушать эти белки человека и шимпанзе, но не аналогичные белки других видов приматов. Поэтому вполне вероятно, что изменение белка АРОВЕС3 повлияло на межвидовую передачу между приматами, например, от шимпанзе к гориллам и от черных мангабеев к макакам, и, видимо, эти белки представляют собой древнюю внутриклеточную защиту от ретровирусов.

Вирусный белок R (Vpr) — молекулярной массой 15 кДа активирует скорость размножения вируса в Т-лимфоцитах и способствует их разрушению. У большинства штаммов ВИЧ-1, адаптированных к Т-лимфоцитам, выявлены мутации в Vpr. ВИЧ-2 и отдельные геномы SIV имеют ген vpr. Lentiviruses, не циркулирующие среди приматов, не содержат последовательностей, связанных с Vpr, но включают небольшие открытые рамки считывания, которые могут кодировать белки с аналогичными функциями. Vpr инкорпорируется в ВИЧ-1 посредством специфических взаимодействий с доменом в белке р6, богатым пролином, который образует нерасщепленный С-конец полипротеина Gag. В вирусных частицах присутствует от 100 до 200 молекул Vpr, что способствует эффективному проникновению вируса в клетку-мишень и подтверждает важную роль Vpr в иммунопатогенезе ВИЧ-1 на ранних стадиях инфекции и репродукции вируса. Vpr функционирует как белок-адаптер для убиквитинлигазы E3 посредством взаимодействия с фактором, связанным с белком 1, связывающим повреждение ДНК (DNA damage-binding protein 1, DDB1) и CUL4 (DDB1 and CUL4-associated factor, DCAF) (см. рис. 3). В КК Vpr повреждает ДНК-клетки, индуцирует остановку клеточного

цикла (G2/M), а для развития этих эффектов требуется взаимодействие с комплексом убиквитинлигазы — CUL4. Повышенная активность вирусного промотора LTR в фазе клеточного цикла G2, супрессированной Vpr, усиливает экспрессию вирусных генов и репродукцию вирусов. Установлено, что Vpr способствует протеасомальной деградации нескольких белков, однако современные исследования свидетельствуют о том, что Vpr может быть причиной изменений в сотнях белков. Мишенями Vpr могут быть структурно-специфическая субъединица эндонуклеазы SLX4, урацил-ДНК-гликозилаза 2, геликазоподобный транскрипционный фактор. Тем не менее идентичность соответствующих мишеней для Vpr остается еще предметом интенсивных дискуссий. С другой стороны, установлено, что мишенью Vpr может быть домен спиральной формы CCDC137 (coiled-coil domain-containing-137), что приводит к остановке клеточного цикла и усиливает экспрессию генов ВИЧ-1, особенно в макрофагах. CCDC137 является членом группы белков периферии хромосом (chromosome periphery proteins, cPERP) с неизвестной функцией. Механизм, с помощью которого CCDC137 вызывает остановку клеточного цикла и ингибирует экспрессию гена ВИЧ-1, еще предстоит определить, однако это еще один пример противовирусной защиты клеток [11–13].

Вирусный белок X (Vpx) так же, как Vpr, специфически упакован в вирусные частицы посредством взаимодействия с р6-доменом полипротеина Gag. Vpx не вызывает остановки клеточного цикла в КК, хотя и функционирует как адаптер, задействующий ту же убиквитинлигазу CUL4-E3, что и Vpr. Vpx по сравнению с Vpr подвергается убиквитинилированию и протеасомной деградации другие противовирусные белки, хотя Vpx может распознавать отдельные белки, которые специфичны для Vpr. Одним из таких субстратов является домен, содержащий дезоксинуклеозид трифосфат трифосфогидролазу 1 (deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1, SAMHD1), который блокирует синтез лентивирусной ДНК в миелоидных клетках. SAMHD1 гидролизует клеточные дезоксинуклеотид трифосфаты, снижая их концентрацию ниже уровня, необходимого для обратной транскрипции. Открытие того, что Vpx опосредует деградацию SAMHD1, позволило объяснить, почему именно ВИЧ-2, а не ВИЧ-1 эффективно размножается в культивируемых макрофагах.

Действительно, образование Vpx в миелоидных и покоящихся CD4⁺ Т-клетках утяжеляет течение инфекции ВИЧ-1 практически так же, как и опосредованный РНК-интерференцией «нокдаун» SAMHD1. Также было установлено, что Vpx снижает регулирующие эффекты комплекса подавления генов (the human silencing hub, HUSH), который опосредует эпигенетическую репрессию генов и участвует в селективном подавлении длинных вкрапленных ядерных элементов 1 (long interspersed element 1, LINE-1). Таким образом, Vpx, снижая репрессию элементов LINE-1, способствует и транскрипционной репрессии ВИЧ-1 в КК и латентному течению инфекции [14–16].

Вирусный белок U (Vpu) уникален для ВИЧ-1 и SIVcpz и является интегральным мембранным белком. Идентификация SIV, выделенных от разных приматов, показала, что вирусные линии, из которых был получен 3'-конец генома SIVcpz, также экспрессируют Vpu. Последний содержит мембранный и цитоплазматический домены с двумя α -спиралями. В инфицированных клетках белок находится на всех основных мембранах. Синтез Vpu необходим для эффективного высвобождения репродуцированных вирусных частиц. При отсутствии Vpu зрелые вирусные частицы задерживаются на поверхности клетки. Мишенью Vpu является стромальный антиген костного мозга 2 (bone marrow stromal antigen 2, BST2 — CD317) или белок тетерин. Тетерин конститутивно секретируется В-лимфоцитами, клетками костного мозга, плазматическими дендритными клетками, но его продуцентами могут быть и другие клетки. При отсутствии антагонистов тетерин связывается с почкующимися вирусными частицами на плазматической мембране. Эту связь тетерина с вирусными частицами обеспечивает гликозилфосфатид-илинозитол (glycosylphosphatidylinositol, GPI), который вставляется в мембрану отпочковывающихся вирусных частиц, связывая их друг с другом и с инфицированной клеткой, и, тем самым, препятствует их выходу из клетки. Связывание ВИЧ-1 с рецепторными структурами клеток повышает их восприимчивость к развитию реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности. Связывание Vpu с тетерином в эндоплазматической сети аппарата Гольджи ингибирует транспорт тетерина к плазматической мембране (см. рис. 3). При фосфорилировании Vpu привлекает трансдуцин-повторсодержащий белок (β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP) и участвует в процессах убиквитинилирования и деградации. Ингибирование рекрутирования β -TrCP не отменяет способность Vpu снижать уровень тетерина на поверхности клетки, но уменьшает деградацию CD4. Vpu идентифицирует CD4 в эндоплазматическом ретикулуме (см. рис. 3), опосредует убиквитинилирование многобелковым лигазным комплексом (Skp, F-box, каллин — SCF) с убиквитинлигазой E3 и регулирует проникновение CD4 в протеасомы эндоплазматического ретикулума. Уменьшение плотности CD4 на поверхности клетки способствует высвобождению вирусных частиц и ограничивает развитие суперинфекции ВИЧ-1. Такая выраженная гибкость в переключении функций вирусных белков, вероятно, повлияла на межвидовую передачу лентивирусов у приматов [17–20].

Благодаря географическим данным и данным изучения аминокислотных последовательностей установлено, что инфекции у африканских приматов, вызванные лентивирусами, являются одними из самых древних (от 100 000 до 3 млн лет). Вероятно, что причиной межвидовой передачи вирусов от человекообразных обезьян к человеку было употребление в пищу мяса обезьян. В итоге рекомбинации между двумя линиями SIV

с последующей адаптацией вируса в организме шимпанзе привели к появлению нового вируса — SIVcpz, который впоследствии был передан людям, и были сгенерированы группы ВИЧ-1 M и N. 5'-половина генома SIVcpz является производной SIVrcm, а 3', включая Vpr и Nef — SIVgsn/mus/mon. Vpr SIVgsn/mus/mon обладает нейтрализующей активностью против белка тетерина, а в SIVrcm эту функцию выполняет Nef, так как отсутствует Vpr. Следовательно, у шимпанзе либо Vpr, либо Nef потенциально являются антагонистами тетерина [20].

Тетерин на сегодняшний день — единственный идентифицированный противовирусный белок, представляющий существенный барьер для зоонозов SIVcpz, но его структура значительно отличается у людей и шимпанзе. У человека Vpr является мощным ингибитором тетерина ВИЧ-1 группы M, а в отношении ВИЧ-1 группы N проявляет низкую активность. Белок Nef ВИЧ-1 группы O приобрел функции антагониста тетерина при передаче SIVgor от горилл человеку. При передаче SIVsm от черных мангабеев человеку его геном не кодирует белок Vpr и функцию антагониста тетерина ВИЧ-2 группы B приобрел Env [21, 22].

Таким образом, функции антагонистов тетерина могут выполнять три различных белка лентивирусов приматов. Кроме того, Nef штаммов ВИЧ-1 группы M и Vpr штаммов группы O могут ингибировать тетерин человека. Вполне вероятно, что дальнейшие исследования позволят установить новые биологические эффекты этих белков. Интересно то, что белки Vpr, Nef, Env большинства лентивирусов отличаются более высокой тропностью к CD4 по сравнению с тетерином.

Большинство лабораторных штаммов ВИЧ-1 с «негативным» белком Nef адаптированы к хорошей репродукции в T-клеточных линиях, которые имеют делеции или другие мутации в гене *nef*. Восстановление *nef* снижает эффективность размножения вируса в этих клетках. Белок Nef обладает множеством функций, которые могут значительно варьировать в разных типах клеток. Наиболее значимой и хорошо изученной биологической активностью Nef является супрессия экспрессии рецепторов CD4 и молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (major histocompatibility complex, MHC). Nef связывается с цитоплазматическим участком CD4 и компонентами клатрин-зависимого пути транспортировки на плазматической мембране, что приводит к интернализации CD4 и его доставке в лизосомы для деградации (см. рис. 3). Восстановление молекул MHC I класса на клеточной мембране осуществляется с участием Nef, который опосредует взаимодействие между цитоплазматическим доменом молекул MHC класса I и белковым комплексом адаптера клатрина (AP-1) в эндоплазматической сети Гольджи до их транспорта на поверхность клетки (см. рис. 3). Nef-индуцированный комплекс сохраняется в этом компартменте сети Гольджи, а молекулы MHC класса I впоследствии направляются в лизосомы для деградации. Таким образом, благодаря ингибирующей

активности Nef не происходит распознавания антигенов ВИЧ-1, что позволяет инфицированным клеткам избегать лизиса CD4⁺-лимфоцитами, и, вероятно, это также способствует активации репродукции ВИЧ-1. Nef индуцирует снижение экспрессии ряда других молекул клеточной поверхности, включая основной компонент T-клеточного рецептора (CD3), лимфоцит-специфическую протеин тирозин киназу (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, LCK) и ко-стимулирующую молекулу активации T-клеток (CD28). Эти действия Nef могут способствовать ингибированию активации T-клеток и распознаванию инфицированных клеток иммунной системой (ИС) [2, 23–25].

Однако последующие эксперименты в КК показали, что в некоторых клеточных линиях, где происходит репродукция вируса, Nef может значительно повысить инфекционность ВИЧ-1. Это происходит вследствие ингибирования Nef семейства трансмембранных белков, белков-инкорпораторов серина (serine incorporator proteins, SERINC5). SERINC5 и в меньшей степени SERINC3 включаются в вирусные частицы и снижают их инфекционность, ингибируя слияние с клетками-мишенями. Точный механизм такого ингибирования неизвестен, но оболочечные гликопротеины некоторых штаммов ВИЧ-1, обычно используемых в псевдотипах ВИЧ-1, таких как гликопротеин вируса везикулярного стоматита, устойчивы к ингибированию SERINC5. Nef опосредует клатрин-зависимый эндоцитоз и деградацию SERINC5 (см. рис. 3). Как видим, Nef обладает широкими и разнонаправленными биологическими эффектами. Так, он обеспечивает устойчивость ВИЧ-1 к белкам SERINC5 у мышей, но неэффективен у рыбок данио. Штамм SIV с делецией Nef не вызывал развитие инфекции у макак-резусов, и они были невосприимчивы к последующему заражению штаммами дикого типа. Инфекционный процесс у пациентов, инфицированных изолятами ВИЧ-1 с делецией Nef, протекал бессимптомно в течение длительного периода времени. Однако предположения, что удаление Nef будет способствовать разработке вакцинного штамма, не оправдались [26, 27].

Важнейшими факторами вирулентности ВИЧ являются капсидные белки-антигены (CA). Это обусловлено тем, что при поступлении вирусных частиц в клетку образуется фуллерен — своеобразный конус, образованный вирусными капсидными белками, который, используя механизм обратной транскрипции, поступает в цитоплазму. Эта субвирусная структура, вероятно, взаимодействуя с цитоскелетными волокнами клетки-хозяина, перемещается из цитоплазмы в ядерные поры. Во время транзита начинается синтез вирусной ДНК и образуется преинтегральный комплекс ВИЧ, который критически необходим для продуктивного инфицирования клетки. Однако молекулярные механизмы, регулирующие доставку генома ВИЧ-1 в ядро, остаются по-прежнему недостаточно изученными. Современные исследования свидетельствуют о том, что некоторые капсидные белковые молекулы

остаются связанными с преинтеграционным комплексом и влияют на выбор места интеграции. Так, некоторые белковые молекулы клеток-хозяина связываются с пептидил-пролилизомеразой циклофилина А (peptidyl-prolyl isomerase cyclophilin A, СурА), с фактором расщепления и полиаденилирования 6 (cleavage and polyadenylation factor 6, CPSF6) и компонентами ядерных пор. Однако влияние белков клетки-хозяина на стабильность ядра капсида может варьировать в зависимости от клетки-мишени, а это очень непросто расшифровать [28, 29].

Структуры капсида защищают вирусные нуклеиновые кислоты в клетке-мишени от белков АРОВЕСЗ и от детекции двухцепочечной РНК-хеликазы (RIG-1, вирусная РНК) и циклической GMP-AMP-синтазы cGAS (вирусная ДНК). Соответственно, мутанты ВИЧ-1 являются дефектными для размножения. Аминокислотные замены в СА влияют на взаимодействие с СурА или CPSF6 и способствуют синтезу интерферонов различными типами клеток. Белок, содержащий трехсторонний мотив 5 α (tripartite motif-containing protein 5 α , TRIM5 α) образует кристаллическую гексагональную решетку, окружающую капсид, что блокирует развитие последующих этапов инфекции, в том числе обратную транскрипцию, но эти механизмы также пока остаются неизвестными. Примером такой конвергентной эволюции могут быть азиатские макаки и южноамериканские ночные обезьяны, у которых последовательности, кодирующие С-концевой домен TRIM5 α , были заменены последовательностями псевдогена СурА. Эти гены рекомбинации экспрессируют белки TRIMСур. Причем TRIMСур южноамериканских ночных обезьян является мощным ингибитором ВИЧ-1, а белок макак приобрел два аминокислотных изменения в домене СурА, которые ухудшают его взаимодействие с белками капсидной оболочки ВИЧ-1. Поскольку у азиатских макак не было выявлено ни одной современной лентивирусной инфекции, это открытие предполагает, что белки TRIM5 составляют древнюю систему защиты от ретровирусов. Белки TRIM5 не являются единственными ретровирусными ингибиторами. Такими свойствами обладает белок миксовирусной активности 2/В (myxovirus resistance 2/В protein, MX2/В), который, взаимодействуя с антигенами капсидной оболочки MX2/В, ингибирует ВИЧ-1, но эти механизмы также пока неизвестны [30, 31].

Проникновение вируса в клетки зависит от взаимодействия вирусных белков с рецепторами клетки. Оболочечный белок Env ВИЧ-1 состоит из двух нековалентно связанных гликозилированных субъединиц — поверхностной (SU или gp120) и трансмембранной (TM или gp41). Субъединица SU содержит несколько переменных петель (от VI до V5) и константных (от C1 до C5) областей. К настоящему времени секвенировано большое количество вирусных штаммов и идентифицированы вариации даже в константных областях Env. Взаимодействие субъединицы SU с ее тропным рецептором CD4 индуцирует конформационные изменения внутри SU. У отдельных индивидуумов

на поздних стадиях заболевания регистрируются частицы ВИЧ-1, несущие Envs, которые могут проникать в клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор CXCR4 (X4-tropic Envs). Причина этого взаимодействия пока остается неизвестной, но она стала возможной вследствие многочисленных эволюционных процессов популяции вируса и появления тропных промежуточных продуктов, приводящих к расширению мишеней ВИЧ-1 вплоть до «наивных» CD4⁺-лимфоцитов. Распространенность X4-тропных вирусов встречается у 50 % пациентов, инфицированных вирусами кланда В, и только у 15 % инфицированных вирусами кланда С. Напротив, некоторые SIV могут использовать несколько альтернативных корецепторов. Важной особенностью Env является способность контаминировать макрофаги, несмотря на низкую плотность экспрессии ими молекул CD4. Это стало следствием появления вирусов, кодирующих белки, опосредующие проникновение вирусных частиц в макрофаги. М-тропные вирусы чаще всего обнаруживаются в центральной нервной системе (ЦНС) у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, на поздних стадиях заболевания. Благодаря достижениям в технологии секвенирования стало известно, что ВИЧ-1 для внедрения в клетку использует хемокиновые корецепторы CCR5 или CXCR4. Соответственно, различают R5-тропный вирус, X4-тропный вирус, а также ВИЧ со смешанной тропностью — R5X4-тропный вирус. Они отличаются по уровню устойчивости к интерферонам, а также по чувствительности к трансмембранным белкам — IFTM, блокирующим проникновение и последующее размножение вирусов [23, 32–34].

Еще до идентификации ВИЧ-1 было установлено, что наиболее вероятными путями его передачи являются половой контакт, переливание крови и передача по вертикали. На эффективность передачи вируса влияет концентрация вирусных частиц. Наибольшие концентрации ВИЧ-1 встречаются в моноцитах периферической крови, плазме и спинномозговой жидкости. Сперма и выделения женских половых органов также являются важными источниками вируса. Свободные вирусные частицы инициируют инфекционный процесс, а их первоначальными целями являются как активированные, так и покоящиеся CD4⁺ Т-клетки партнера-реципиента. Слизь слизистых оболочек, слой эпителиальных клеток являются достаточно надежными барьерами на пути ВИЧ-1, тем не менее активированные Т-лимфоциты преобладают среди контаминированных клеток ВИЧ-1. Также ВИЧ-1 захватывают антигенпрезентирующие дендритные клетки, которые облегчают передачу вируса Т-лимфоцитам. *In vitro* установлено, что ВИЧ-1 накапливается в инвагинированных поверхностных мембранных «карманах» зрелых дендритных клеток, что облегчает контакт с Т-лимфоцитами. Высокая локальная концентрация вирусных частиц в вирусных синапсах может способствовать развитию Т-клеточной инфекции. Однако неизвестно, могут ли эти механизмы облегчать преодоление вирионами барьеров слизистых оболочек *in vivo* [35, 36].

Пути передачи ВИЧ-1 варьируют в разных географических зонах, среди разных групп населения. В США в настоящее время основным путем передачи инфекции снова является гетеросексуальный половой акт. Заражение ВИЧ при внутривенном введении наркотиков составляет около 10 % во всем мире. Передача ВИЧ-1 по вертикали может происходить через контаминированные плаценту (5–10 %), родовые пути (около 20 %), при грудном вскармливании (1–2 %). Без проведения противовирусной терапии вероятность передачи вируса по вертикали варьирует от 11 до 60 % в зависимости от вирусной нагрузки и частоты контакта ребенка с инфицированным грудным молоком [37].

Течение инфекции ВИЧ-1 можно разделить на три фазы: острую, хроническую и терминальную. В первые несколько дней после заражения вирусные частицы продуцируются в больших количествах активированными лимфоцитами в периферических лимфоидных органах, иногда вызывая лимфаденопатию или гриппоподобные симптомы. Через 3–4 месяца после заражения вирусная нагрузка обычно существенно снижается, но в отдельных случаях вирусная нагрузка может быть активирована. Степень вирусной нагрузки на этой стадии инфекции характеризуется как заданная вирусная нагрузка и служит прямым предиктором того, насколько быстро будет прогрессировать заболевание у конкретного индивида: чем выше вирусная нагрузка, тем быстрее прогрессирование. Терминальная стадия, когда у инфицированного человека развиваются симптомы СПИДа, характеризуется резким увеличением количества вирусных частиц и быстрым снижением количества Т-лимфоцитов, менее 200 клеток в 1 мл. Это приводит к дисфункциям ИС и развитию оппортунистических инфекций, вызванных условно патогенной микрофлорой [37].

Исследования больших когорт взрослых ВИЧ-инфицированных показали, что при отсутствии противовирусной терапии примерно у 10 % прогрессируют симптомы СПИДа в течение первых 2–3 лет после инфицирования. У 80 % нелеченых в течение 10 лет наблюдаются признаки прогрессирования заболевания, у 50 % развивается СПИД. Менее чем у 5 % отсутствуют симптомы заболевания, но у них повышенное количество CD4⁺ Т-клеток. По вариантам течения заболевания выделяют следующие группы:

- «быстрые прогрессоры» — лица у которых заболевание быстро прогрессирует (в течение 2–5 лет), количество CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл;
- «типичные прогрессоры» — пациенты, у которых выраженный иммунодефицит формируется в течение 10–11 лет с момента заражения, причем количество CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл;
- «длительные непрогрессоры» — у которых сохраняется нормальное или незначительное снижение количества Т-лимфоцитов при отсутствии клинической симптоматики в течение 10 лет;

- «элитные контроллеры» — с нормальным количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов с неопределяемой вирусной нагрузкой при отсутствии симптомов ВИЧ-инфекции [37, 38].

У лиц с длительным бессимптомным течением в отличие от лиц с классическим течением ВИЧ не регистрируется хемокиновый рецептор CCR5A32. Вполне вероятно, имеются и другие иммунологические отличия. Основной мишенью ВИЧ-1 являются как покоящиеся, так и активированные CD4⁺ Т-лимфоциты. В моделях SIV установлено, что для успешного распространения вирус должен попасть в GALT, в которой преобладают восприимчивые CD4⁺/CCR5⁺ Т-клетки. Так как GALT — основное место раннего размножения ВИЧ-1, это способствует деструкции от 30 до 60 % резидентных CD4⁺ Т-лимфоцитов. В результате имеет место выраженная диссеминация ВИЧ-1 в периферические лимфатические органы в течение 10–20 дней. Инфицирование GALT приводит к нарушению функционирования эпителия желудочно-кишечного тракта уже на ранних стадиях инфицирования. Потеря целостности слизистой оболочки приводит к перемещению ауто- и экзо-микробных агентов, продуктов их жизнедеятельности в кровотоки и к нарушению метаболических и пищеварительных функций. На этом фоне имеет место системная активация иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных, так обнаруживаются до 5×10^6 белковых молекул ВИЧ-1 или 1×10^6 молекул вирусной РНК в 1 мл плазмы. Вирусная нагрузка в GALT в среднем в 10 раз выше, чем в других лимфоидных органах. Работы с моделями нечеловекообразных приматов показали, что GALT является начальным местом размножения ВИЧ-1. В течение 2 недель после заражения около 90 % CD4⁺ Т-лимфоцитов погибают, и вирус быстро распространяется во все лимфоидные органы, что сопровождается избыточным отложением коллагена и развитием фиброза в зонах ответственности Т-лимфоцитов [39].

Начальный пик вирусной нагрузки падает в течение нескольких недель из-за сокращения популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов, что способствует генерированию клеточно-опосредованного иммунного ответа, вызванного увеличением количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Воспалительная реакция первичной инфекции способствует генерации новых CD4⁺ Т-лимфоцитов, причем их количество возвращается практически к нормальному уровню. Однако эти клетки наряду с долгоживущими Т-клетками памяти являются новыми мишенями вируса, а их инфицирование способствует латентному течению ВИЧ-1 инфекции. Несмотря на то что популяция CD4⁺ Т-лимфоцитов восстанавливается, количество клеток уменьшается с постоянной скоростью, примерно 60000 клеток/мл/год. Точный механизм истощения популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов остается неизвестным. В ЖКТ ВИЧ-1 изменяет функции Т-лимфоцитов и способствует их гибели, однако как они способствуют дисрегуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов *in vivo*, не ясно. Этот бессимптомный период может продолжаться годами. Количество CD8⁺ Т-лимфоцитов (CTL) незначительно

повышается, репродукция вируса осуществляется с низкой скоростью, в основном в лимфоидных тканях. В лимфоидных тканях пул вирусных частиц, связанных с рецепторными структурами фолликулярных дендритных клеток (ДК), относительно стабилен. Т-лимфоцитов. В эту фазу только 1 из 300–400 инфицированных клеток в лимфоидных тканях высвобождает вирусные частицы. Распространение вируса подавляется преимущественно противовирусными CTL. Во время бессимптомной фазы вирусное генетическое разнообразие увеличивается в результате непрерывного положительного отбора мутантов, которые не распознаются ИС [16, 35].

Во время терминальной стадии, когда у инфицированного человека развиваются симптомы СПИДа, увеличивается не только количество вирусных частиц, CD4⁺ Т-клеток (более 200 клеток/мл), но и количество погибших клеток, снижается функциональная эффективность ДК. На более поздних стадиях заболевания снижается количество CD4⁺ Т-клеток, архитектура лимфоидной ткани практически полностью разрушается, а фолликулярные ДК исчезают. Причина дегенерации лимфатических узлов не выяснена. Это может быть результатом репродукции вируса, косвенных эффектов хронической стимуляции ИС, что в конечном итоге приводит к прогрессирующей потере регенеративного потенциала ИС. На этом этапе популяция ВИЧ-1 снова становится относительно однородной. Повышение вирулентности вируса связывают с изменениями поверхностных гликопротеиновых антигенов, приводящих к усилению кинетики репродукции, расширенному тропизму, цитопатогенности CD4⁺ Т-клеток, образованию синцития. Вероятно, вирусы на этом этапе менее чувствительны к специфическим антителам. ВИЧ-1 также индуцирует аутоиммунные реакции, что способствует иммунным дисфункциям. Выявленные антитела, обнаруженные у инфицированных пациентов тропны к большому количеству клеточных белков. Высказывается предположение, что появление антител с аутоиммунными эффектами также может быть связано с повышенными уровнями интерферонов I типа [36, 40].

Помимо клеток крови, лимфоидных органов ВИЧ-1 в терминальной стадии заболевания может находиться в других тканях и органах, таких как мозг, легкие, сердце, надпочечники, в суставной жидкости. Также не очень понятно, как ВИЧ-1 способствует развитию органоассоциированной патологии: пневмонии, кардиомиопатии, артритов, повреждения почек. ВИЧ-1 способствует развитию оппортунистических инфекций. Пневмоцисты, дрожжеподобные грибы, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусы способствуют развитию пневмоний примерно в 50 % случаев. Изоляты ВИЧ-1, полученные из мозга, практически все были R5-тропными. Хотя, как известно, ВИЧ-1 для внедрения в клетку использует кроме CD4-рецепторов хемокиновые рецепторы CCR5 или CXCR4. Вирусы со смешанной тропностью могут встречаться при наличии в организме человека

одновременно R5- и X4-тропных вирусов или истинных мультитропных вирусов R5X4. Вирусы со смешанной тропностью обычно преобладают у пациентов, у которых количество CD4-клеток менее 50/мкл. В нескольких исследованиях были получены уникальные результаты. Так, аминокислотные последовательности ВИЧ-1, выделенных из ликвора, примерно в 15 % случаев отличались от таковых, выделенных из периферической крови. А у пациентов, страдающих ВИЧ-1-ассоциированной деменцией, это число увеличивалось до 80 %. Количество таких наблюдений невелико, однако это свидетельствует о том, что ВИЧ-1 в некоторых случаях могут размножаться в ЦНС и формировать популяцию вирусов, отличных от вирусов, которые встречаются в других участках макроорганизма. Вирусы, полученные из ЦНС, всегда были макрофагально-тропными [34, 37].

Известно, что CD4-лимфоциты могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в ликвор. Следовательно, инфицированные CD4-лимфоциты становятся транспортными средствами, доставляющими вирус в ЦНС. CD4-лимфоциты, доставляющие R5-тропные вирусы, передают их клеткам макрофагальной линии в головном мозге (микроглия, периваскулярные макрофаги), и они становятся отдельной популяцией вирусов с локальной экспансией. Это подтверждается тем, что микроглия содержит вирусные белки *md* РНК, а инфицированные макрофаги опосредуют передачу вируса в головной мозг. Такие особенности иммунопатогенеза ВИЧ-1 обычно встречаются на поздних стадиях инфекции. А тот факт, что у большинства пациентов компартиментализация вирусных последовательностей не очевидна, вероятно, свидетельствует о том, что между кровью и мозгом может происходить постоянный обмен вирусами. Описанные события вызывают воспалительную реакцию, приводящую к повреждению нейрональных клеток. Однако ВИЧ-1, по-видимому, не заражает нейроны, однако может репродуцироваться в них. Но повреждение нейронов, скорее всего, связано с вирусными белками и нейротоксичными белками клетки. Тем не менее механизм разрушения нейрональных клеток *in vivo* остается неизвестным. Скорее всего, оппортунистические инфекции, связанные со СПИДом, способствуют неврологическим повреждениям [1, 37, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной характеристикой иммунопатогенеза ВИЧ-1 является скорость динамики размножения вируса. Обычно скорость репродукции вируса равна скорости его клиренса. Математический анализ скорости появления ВИЧ-1 в периферической крови и других отделах макроорганизма, скорости выхода из инфицированных клеток показывает, что в периферической крови может появляться до 1010 вирусных частиц в день. Понятно, что такая высокая репродуктивность является важнейшим звеном

иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции. ВИЧ-1 свойственна высокая частота мутаций, которая может происходить в каждой позиции генома много раз в день. То есть генетическое разнообразие ВИЧ-1 может быть больше генетического разнообразия вируса гриппа во время пандемии. Более 90 % вирусных частиц появляется в периферической крови из инфицированных активированных CD4⁺-лимфоцитов, средний полупериод жизни которых составляет всего около 1,1 дня. Примерно от 1 до 7 % вирусных частиц поступает в периферическую кровь из долгоживущих клеток. Полупериод жизни, которых может достигать 145 дней. Следовательно, даже если репродукция вируса *de novo* может быть заблокирована медикаментозным лечением, для полной элиминации вируса потребуется не менее 5 лет, пока провирусы не будут элиминированы из долгоживущих инфицированных клеток [3, 11, 14].

Еще одним важным вопросом иммунопатогенеза ВИЧ-1-инфекции является понимание того, какие клетки составляют латентный резервуар вируса. Обычно к ним относят Т-клетки периферических лимфатических узлов, макрофаги, Т-клетки памяти, которые называют «покоящимися» Т-клетками. Эти латентно инфицированные клетки могут пролиферировать без активации экспрессии вирусных генов, что приводит к их клональной экспансии вместе с резидентными «молчашими» провирусами. Филогенетический анализ вирусов, выделенных у инфицированных пациентов, идентификация сайтов вирусной интеграции позволили предположить, что латентный резервуар Т-клеток памяти формируется до начала противовирусной терапии. Латентно инфицированная популяция клеток может поддерживаться за счет расширения клеточных популяций, содержащих идентичные провирусы, которые могут размножаться без реактивации экспрессии вирусных генов. В ограниченном числе случаев были идентифицированы клоны клеток, в которых провирусы интегрированы в клеточные гены, связанные с пролиферацией. Влияние вирусных последовательностей на экспрессию таких генов может способствовать пролиферации ВИЧ-инфицированных клеток. Большинство провирусов в клетках дефектны либо из-за внутренних делеций, либо в результате АРОВЕСЗ-опосредованной гипермутации. При проведении противовирусной терапии интактные провирусы будут сохраняться, если они остаются латентными и не экспрессируют свои маркеры. Примером могут быть вирусы, интегрированные в нетранскрибируемые области. Эпигенетические механизмы, опосредованные деацетилированием и метилированием гистонов, также вовлечены в «подавление» транскрипции интегрированной ДНК ВИЧ-1. При отсутствии антиретровирусной терапии стимуляция клеток, содержащих интактные провирусы,

индуцирует экспрессию провирусных генов и вiremию. Элиминирование клеток с латентно текущим инфекционным процессом затруднено. Такие клетки долго живут, по крайней мере, до 11 лет [10, 42].

Таким образом, в изучении иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции, роли отдельных белков ВИЧ-1, влияющих на течение инфекции, достигнуты впечатляющие результаты. Однако эти же результаты свидетельствуют о том, что потенциал заложенных мутационных изменений вируса также очень велик. Именно этот потенциал не позволяет создать эффективную вакцину, которая, несомненно, стала бы основным фактором защиты от одного из ведущих патогенов XX и XXI века.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. А.В. Москалев — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных; Б.Ю. Гумилевский — разработка общей концепции, дизайн исследования; В.Я. Апчел — дизайн исследования, редактирование, анализ данных; В.Н. Цыган — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. A.V. Moskalev — development of a general concept, writing an article, data analysis; B.Y. Gumilevsky — development of a general concept, research design; V.Ya. Apchel — research design, editing, data analysis; V.N. Tsygan — development of a general concept.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348 p.
2. Сергиев В.П. Гипотеза формирования невосприимчивости человека к вирусу иммунодефицита // Гигиена и санитария. 2010. № 5. С. 12–16.
3. Katze M.G., Korh M.J., Law G.L., et al. Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422 p.
4. Hayward A. Origin of the retroviruses: when, where, and how? // *Curr Opin Virol*. 2017. Vol. 25. P. 23–27. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.06.006
5. Sengupta S., Siliciano R.F. Targeting the latent reservoir for HIV-1 // *Immunity*. 2018. Vol. 48. P. 872–895. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.030
6. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology, 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454 p.
7. Tubita A., Lombardi Z. Beyond Kinase Activity: ERK5 Nucleocytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy // *Int J Mol Sci*. 2020. No. 21. P. 1–17. DOI: 10.3390/ijms21030938
8. Freed E.O. HIV-1 assembly, release and maturation // *Nat Rev Microbiol*. 2015. Vol. 13. P. 484–496. DOI: 10.1038/nrmicro3490
9. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J*. 2019. Vol. 38, No. 8. P. e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
10. Domingo E., Perales C. Quasispecies and virus // *Eur Biophys J*. 2018. Vol. 4, No. 47. P. 443–457. DOI: 10.1007/s00249-018-1282-6
11. Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis // *Experimental and therapeutic medicine*. 2020. Vol. 19, No. 3. P. 1997–2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
12. Ashraf N.M., 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. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018
13. Parrish N.F., Tomonaga K. Endogenized viral sequences in mammals // *Curr Opin Microbiol*. 2016. Vol. 31. P. 176–183. DOI: 10.1016/j.mib.2016.03.002
14. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses // *Cell Host Microbe*. 2017. Vol. 22. P. 176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2014.05.004
15. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous viral elements in animal genomes // *PLoS Genet*. 2010. Vol. 11, No. 6. P. e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191
16. 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. Т. 16, № 6. С. 476–489. DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489
17. Enard D., Cai L., Gwennap C., Petrov D.A. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals // *Elife*. 2016. № 5. P. e12469. DOI: 10.7554/eLife.12469
18. Krupovic M., Koonin E.V. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. Vol. 12. No. 114. P. e2401–e2410. DOI: 10.1073/pnas.1621061114
19. Чикаев А.Н. Пептиды-имитаторы ВИЧ-1, узнаваемых нейтронизирующими антителами широкого спектра действия: дис. ... канд. биол. наук. Кольцово, 2015. 118 с.
20. Ключникова А.А. Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденозидеаминазами: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2021. 24 с.
21. 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.
22. Гладкова Д.В., Ветчинова А.С., Богословская Е.В., и др. Подавление экспрессии гена CCR5-рецептора человека с помощью искусственных микроРНК // *Молекулярная биология*. 2013. Т. 47, № 3. С. 475–485. DOI: 10.7868/S002689841303004X
23. Степанова В.В., Гельфанд М.С. Редактирование РНК. Классические примеры и перспективы новых технологий // *Молекулярная биология*. 2014. Т. 48, № 1. С. 15–21. DOI: 10.7868/S0026898414010157
24. 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. Т. 50, № 3. С. 406–415. DOI: 10.7868/S0026898416030113
25. 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. Т. 25, № 4. С. 491–498. DOI: 10.46235/1028-7221-1191-EOA
26. Wang B., Li X., Liu L., Wang M. β-Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer // *Biol Res*. 2020. Vol. 53, No. 33. P. 1–11. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7
27. Stecca B., Rovida E. Impact of ERK5 on the Hallmarks of Cancer // *Int J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20, No. 6. P. 1–22. DOI: 10.3390/ijms20061426
28. Yang L., Shi P., Zhao G., et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020. Vol. 5, No. 8. P. 1–35. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
29. Xu X., Zhang M., Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities // *Molecular Cancer*. 2020. Vol. 19, No. 165. P. 1–35. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
30. Luo L.Y., Hahn W.C. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins // *J. Genet Genomics*. 2015. Vol. 42, No. 10. P. 521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
31. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
32. Калинина А.А. Гемопозитические, иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства рекомбинантного циклофилина А человека: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2019. 194 с.
33. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.К., и др. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 4–12.
34. Шеломов А.С. Клиническая, иммунологическая, вирусологическая характеристика поражений центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2018. 135 с.
35. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027

36. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity in with influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z

37. Азовцева О.В. Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2021. 197 с.

38. Джаруллаева А.Ш. Роль сочетанной стимуляции TOLL и NOD-подобных рецепторов врожденного иммунитета в формировании реакций адаптивного иммунного ответа: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2022. 171 с.

39. Griffin D.E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity // *Viruses.* 2016. Vol. 10, No. 8. P. 282–291. DOI: 10.3390/v8100282

40. Kwong P.D., Mascola J.R., Nabel G.J. Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning // *Nat Rev Immunol.* 2013. Vol. 13. P. 693–701. DOI: 10.1038/nri3516

41. van Gent M., Braem S.G., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10, No. 2. P. e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960

42. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *Journal of Immunology Research.* 2021. Vol. 2021. P. 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854

REFERENCES

1. Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348 p.

2. Sergiev VP. Hypothesis of the formation of human immunodeficiency virus immunity. *Hygiene and Sanitation.* 2010;(5):12–16.

3. Katze MG, Korth MJ, Law GL, et al. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology.* 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422 p.

4. 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

5. Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity.* 2018;48:872–895. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.030

6. Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's Medical Virology, 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454 p.

7. Tubita A, Lombardi Z. Beyond Kinase Activity: ERK5 Nucleocytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;(21):1–17. DOI: 10.3390/ijms21030938

8. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbio.* 2015;13:484–496. DOI: 10.1038/nrmicro3490

9. 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/embj.2018100941

10. Domingo E, Perales C. Quasispecies and virus. *Eur Biophys J.* 2018;4(47):443–457. DOI: 10.1007/s00249-018-1282-6

11. 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

12. 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

13. Parrish NF, Tomonaga K. Endogenized viral sequences in mammals. *Curr Opin Microbiol.* 2016;31:176–183. DOI: 10.1016/j.mib.2016.03.002

14. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe.* 2017;22:176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2014.05.004

15. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 2010;11(6):e1001191. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001191

16. Pashkov EA, Faizuloev EB, Korchevaya ER, et al. 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. *Fine Chemical Technologies.* 2021;16(6):476–489. DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489

17. 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

18. Krupovic M, Koonin EV. Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;12(114):e2401–e2410. DOI: 10.1073/pnas.1621061114

19. Chikaev AN. HIV-1 mimic peptides recognized by broad-spectrum neutralizing antibodies [dissertation]. Kolcovo; 2015. 118 p.

20. Klyuchnikova AA. Recoding of proteins in the central nervous system of model organisms and humans due to editing messenger RNA by adenosidesaminases [dissertation]. Moscow; 2021. 24 p.

21. Golovin EV, Mustafin IG, Galeev OR, et al. Safe model of HIV infection to assess antiretroviral activity of medical drugs. *Clinical Medicine.* 2012;1:55–60.

22. Gladkova DV, Vetchinova AS, Bogoslovskaya EV, et al. Suppression of human CCR5 receptor gene expression using artificial microRNAs. *Molecular Biology.* 2013;47(3):475–485. DOI: 10.7868/S002689841303004X

23. Stepanova VV, Gelfand MS. RNA editing: classical cases and outlook of new technologies. *Molecular biology.* 2014;48(1):15–21. DOI: 10.7868/S0026898414010157

24. Vzorov AN, Kompans RV. VLP vaccines and effects of hiv-1 env protein modifications on their antigenic properties. *Molecular Biology.* 2016;50(3):406–415. DOI: 10.7868/S0026898416030113

25. Petrichuk SV, Radygina TV, Kuptsova DG, et al. Evaluation of anti-tnf treatment efficiency in children with immune-dependent diseases by means of testing the NF-κB activity in lymphocyte populations.

- Russian Journal of Immunological Studies*. 2022;25(4):491–498. DOI: 10.46235/1028-7221-1191-EOA
- 26.** 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
- 27.** 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
- 28.** 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
- 29.** 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
- 30.** Luoa LY, Hahn WC. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins. *J Genet Genomics*. 2015;42(10):521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
- 31.** Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
- 32.** Kalinina AA. Hematopoietic, immunomodulatory and antitumor properties of recombinant human cyclophilin A [dissertation]. Moscow; 2019. 194 p.
- 33.** Belyakov NA, Medvedev SV, Trofimova TK, et al. Mechanisms of cerebral damage in patients with hiv-infection. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;(9):4–12.
- 34.** Shelomov AS. Clinical, immunological, virological characteristics of lesions of the central nervous system in HIV infection: [dissertation]. Saint Petersburg; 2018. 135 p.
- 35.** Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
- 36.** 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
- 37.** Azovtseva OV. Coinfection: HIV infection, tuberculosis, chronic viral hepatitis: [dissertation]. Saint Petersburg; 2021. 197 p.
- 38.** Jharullaeva AS. Role associated stimulations TOLL and NOD-like receptors of congenital immunity in formation of reactions of the adaptive immune answer: [dissertation]. Moscow; 2022. 171 p.
- 39.** Griffin DE. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016;10(8):282–291. DOI: 10.3390/v8100282
- 40.** Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ. Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:693–701. DOI: 10.1038/nri3516
- 41.** van Gent M, Braem SG, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
- 42.** Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Борис Юрьевич Гумилевский, д-р мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskalev**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Boris Yu. Gumilevsky, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Cygan, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author