

Новые аспекты этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции (обзор литературы)

Капустин Д.В.¹, Ульянова Я.С.², Карпович Г.С.¹, Краснова Е.И.¹, Кузнецова В.Г.¹, Извекова И.Я.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск)

New aspects of the etiology and pathogenesis of HIV infection (literature review)

Kapustin D.V.¹, Ul'yanova Ya.S.², Karpovich G.S.¹, Krasnova E.I.¹, Kuznetsova V.G.¹, Izvekova I.Ya.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

В обзоре даны современные представления об этиологии и патогенезе ВИЧ-инфекции, освещаются вопросы иммунного ответа при данном заболевании, а также проблемы резистентности ВИЧ к современным лекарственным препаратам.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, инфекционные болезни, резистентность ВИЧ, иммунопатогенез ВИЧ.

ABSTRACT

The paper presents the review on current ideas about the etiology and pathogenesis of HIV infection. It highlights the issues of the immune response in this disease, as well as the problems of HIV resistance to modern drugs.

Keywords: HIV infection, AIDS, infectious diseases, HIV resistance, HIV immunopathogenesis.

ВИЧ-инфекция является актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на начало 2019 г. в мире насчитывалось примерно 37.9 млн чел. с ВИЧ-инфекцией. К одним из самых пораженных регионов относятся страны Африканского континента (25.7 млн чел.) [1]. На начало 2019 г. от ВИЧ-инфекции и ее осложнений по всему миру скончалось более 32 млн чел. [2]. В Российской Федерации, по состоянию на 31 декабря 2019 г., проживает 1 068 839 чел. с лабораторно подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» [3]. За 2019 г. в РФ выявлено 94 668 новых случаев ВИЧ-инфекции. Показатель заболеваемости со-

HIV infection is an urgent health care problem in many countries around the world. According to the World Health Organization (WHO), about 37.9 million people were suffering from HIV infection around the world at the beginning of 2019. Among the most affected regions are the countries of the African continent (25.7 million people) [1]. By the beginning of 2019, more than 32 million people have died from HIV infection and its complications around the worldwide [2]. As of December 31, 2019, 1 068 839 people in the Russian Federation were living with a laboratory-confirmed HIV infection [3]. In 2019, 94 668 new HIV cases were reported in the Russian Federation. The incidence rate was 64.5 per 100 000 people. The highest level of prev-

Поступила 03.08.2020
Принята 20.09.2020

Автор, ответственный за переписку
Капустин Дмитрий Вячеславович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: gekso8@mail.ru

Received 03.08.2020
Accepted 20.09.2020

Corresponding author
Kapustin Dmitriy Vyacheslavovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: gekso8@mail.ru

ставил 64.5 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий уровень пораженности наблюдается среди социально-активных граждан в возрастной группе от 30 до 44 лет. В 2019 г. на долю полового гетеросексуального контакта пришлось 62.7 % случаев инфицирования ВИЧ, что свидетельствует о выходе эпидемии за пределы уязвимых групп населения.

На сегодняшний день с помощью антиретровирусных препаратов, направленных на ингибирование различных ферментов, участвующих в патогенезе ВИЧ, удается обеспечить эффективное подавление репликации ВИЧ и улучшение состояния больных, но вирусу удается быстро адаптироваться к действию лекарственных препаратов. Генетическая изменчивость вируса существенно снижает эффективность антиретровирусных препаратов и затрудняет разработку профилактических средств (вакцин) [4]. Наиболее распространенными причинами вариабельности вируса иммунодефицита человека являются: изменение фермента обратной транскриптазы, протеазы и интегразы ВИЧ [5]; быстрая вирусная репликация, в результате которой образуется большое количество вирионов в день у инфицированного человека [6]; возникновение процессов рекомбинации между двумя или более различными штаммами вируса ВИЧ внутри одного и того же инфицированного индивидуума.

Постоянное совершенствование знаний о структуре, изменчивости и репликации ВИЧ имеет важное значение для уточнения вирусологических и иммунологических механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции. Полученные сведения могут быть использованы для усовершенствования и разработки новых методов терапии и профилактики ВИЧ-инфекции.

Этиология ВИЧ-инфекции. В 1983 г. в лабораториях Л. Монтанье (Франция) и Р. Галло (США) от больных СПИД был выделен новый ретровирус, названный соответственно HTLV-III и LAV. С июля 1986 г. он носит название HIV/ВИЧ (Human Immunodeficiency Virus/вирус иммунодефицита человека) [7].

В настоящее время различают два типа вируса иммунодефицита человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по своим антигенным свойствам и структурной организации. ВИЧ-1 является основным возбудителем заболевания во всем мире, в то время как распространенность ВИЧ-2 ограничена некоторыми регионами Западной и Центральной Африки. ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Особенностью ретровирусов является способность осуществлять

аленце is observed among 30–44 year-old citizens who are leading an active social life. Heterosexual contact accounted for 62.7% of HIV cases in 2019. It indicates that the epidemic has moved beyond the vulnerable groups of population.

To date, with the help of antiretroviral drugs aimed at inhibiting various enzymes involved in the pathogenesis of HIV, it is possible to effectively suppress HIV replication and improve the condition of patients, but the virus manages to quickly adapt to the action of drugs. Genetic variability of the virus significantly reduces the effectiveness of antiretroviral medications and complicates the development of preventive measures (vaccines) [4]. The most common reasons for the variability of the human immunodeficiency virus are the following: the change of reverse transcriptase, protease and integrase HIV enzymes [5]; the rapid viral replication resulting in daily formation of a large number of virions in an infected person [6]; emergence of recombination processes between two or more different HIV strains in the same infected individual.

Continuous improvement of knowledge about the structure, variability and replication of HIV is important to clarify the virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of HIV infection. The findings can be used to improve and develop new methods of treatment and prevention of HIV infection.

Etiology of HIV infection. In 1983, a new retrovirus was isolated from patients with AIDS at L. Montagnier (France) and R. Gallo (USA) laboratories, and named HTLV-III and LAV respectively. Since July, 1986, this name has been known as HIV (Human Immunodeficiency Virus) [7].

Today, 2 types of human immunodeficiency virus are distinguished: HIV-1 and HIV-2 that are different in their antigenic properties and the structural organization. HIV-1 is the main causative agent of the disease around the world while the HIV-2 prevalence is restricted to some regions of the Western and Central Africa. HIV belongs to the *Lentivirinae* subfamily within the *Retroviridae* family. Retroviruses are characterized by their ability to perform the reaction of matrix synthesis in the reverse direction from ribonucleic acid (RNA) to deoxyribonucleic acid (DNA) [8]. The genome of retrovirus consists of two identical copies of single-stranded RNA molecules that encode 12 proteins and enzymes [8]. The main HIV RNA structural proteins are: Gag (group-specific antigen), Pol (polymerase), Env (envelope). HIV-1 and

реакцию матричного синтеза в обратном направлении от рибонуклеиновой кислоты (РНК) к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) [8]. Геном ретровируса состоит из двух идентичных копий одноцепочечных молекул РНК, которые кодируют 12 белков и ферменты [8]. Основными структурными белками РНК ВИЧ являются: Gag (group-specific antigen), Pol (polymerase), Env (envelope). Вирусы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 различаются по организации своего генома, но основная структура (т.е. наличие трех структурных генов, Gag, Pol и Env) одинакова для всех вирусов [9].

В настоящее время в мире все чаще появляются данные о различных мутациях в генетической структуре ВИЧ, которые приводят к повышению вирулентности, более быстрому прогрессированию заболевания и неэффективности антиретровирусной терапии.

J.Y. Wang et al. в 2018 г. описали появление нового циркулирующего рекомбинантного штамма ВИЧ-1 CRF65 в Цзиле (Китай). Вирус CRF65 отличался от всех известных подтипов и создавал отдельную ветвь на филогенетическом дереве [10]. Также в Китае в 2017 г. описано появление еще двух новых рекомбинантных штаммов ВИЧ — CRF87_cpx и CRF88_BC [11].

Французскими учеными из Национального центра исследований ВИЧ-инфекции в 2018 г. описана более тяжелая клиническая картина течения ВИЧ-инфекции у пациентов, инфицированных рекомбинантными штаммами [12].

S. Ogawa et al. сообщают о рекомбинантном штамме ВИЧ-1 CRF01_AE (*gag* p17), сходным с CRF69_01B. Данный штамм характеризуется высокой лекарственной устойчивостью, в особенности к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ [13].

В исследовании Я.С. Ульяновой и соавт., посвященном острой ВИЧ-инфекции на территории Новосибирской области, установлено, что у пациентов, инфицированных новым рекомбинантным штаммом ВИЧ-1 CRF63_02A, заболевание протекает с большей длительностью лихорадки и генерализованным поражением лимфатических узлов по сравнению с субтипом А ВИЧ-1 [14].

Мутации в генетической структуре ВИЧ свидетельствуют о высокой вариабельности вируса и способности к быстрому формированию резистентности к лекарственным препаратам, что требует их детального изучения и разработки новых методов лечения ВИЧ-инфекции.

Патогенез ВИЧ-инфекции. Прогрессирование ВИЧ-инфекции от стадии инкубации до

HIV-2 viruses differ in the organization of the genome, but the basic structure (i.e. presence of three structural genes, Gag, Pol and Env) is identical to all viruses [9].

Nowadays, the findings in various mutations in HIV genetic structure leading to increased virulence, faster progression of the disease and inefficiency of antiretroviral therapy are appearing in the world with increasing frequency.

In 2018, J.Y. Wang et al. described the emergence of a new HIV-1 circulating recombinant HIV-1 CRF65 strain in Jilin (China). CRF65 virus differed from the all known subtypes and has created a separate branch on the phylogenetic tree [10]. Also in China in 2017, the emergence of two more new recombinant HIV strains, CRF87_cpx and CRF88_BC was described [11].

In 2018, the French scientists from the French National Reference Centre for HIV described more severe clinical course of HIV infection in patients with recombinant strains [12].

S. Ogawa et al. reported a recombinant strain of HIV-1 CRF01_AE (*gag* p17), similar to CRF69_01B. This strain is characterized by high drug resistance, in particular to inhibitors of reverse transcriptase and HIV protease [13].

The research of Ya.S. Ul'yanova et al. devoted to an acute HIV infection in the Novosibirsk Region established, that in patients infected with the new recombinant strain of HIV-1 CRF63_02A, the disease proceeds with the longer duration of fever and generalized damage of lymph nodes compared with HIV-1 subtype A [14].

Mutations in genetic structure of HIV show high variability of virus and ability to rapid development of drug resistance, which requires their detailed study and development of new methods of treating HIV infection.

Pathogenesis of HIV infection. The HIV infection progression from incubation period to profound immunodeficiency is a consequence of the pathogenesis and immune response of the patient's body to a virus.

HIV cannot survive outside bloodstream or lymphatic system. Besides, the virus is easily inactivated with common detergents and disinfectants. HIV transmission strongly depends on biological properties of virus isolate, its concentration in the infected liquid of the body and, finally, the susceptibility of the host [15].

In case of contamination as a result of heterosexual intercourse being the most common

глубокого иммунодефицита является следствием патогенеза ВИЧ-инфекции и иммунного ответа организма пациента на вирус.

ВИЧ не способен выжить вне кровотока или лимфатической системы. Кроме того, вирус легко инактивируется при воздействии обычных моющих и дезинфицирующих средств. Передача ВИЧ сильно зависит от биологических свойств изолята вируса, его концентрации в инфицированной жидкости организма и, наконец, восприимчивости хозяина [15].

В случае инфицирования в результате гетеросексуального полового акта, который является наиболее распространенным путем передачи инфекции во всем мире, слизистая оболочка шейки матки является первой инфицируемой тканью [16]. Здесь дендритные клетки и CD4+ лимфоциты могут быть инфицированы через рецепторзависимые механизмы и позволяют вирусу распространяться в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровоток. Репликация вируса в лимфатической ткани инфицированных слизистых оболочек и регионарных лимфатических узлов происходит уже на ранних стадиях инфекции [17]. В частности, вирусные частицы могут быть обнаружены в дендритных клетках, макрофагах и активированных CD4+ Т-клетках, которые являются основными мишенями инфекции. Инфицированные клетки могут подвергаться лизису или служить постоянными «резервуарами» вируса, формируя так называемые депо вируса [18, 19]. С. Wallet et al. в своем исследовании обнаружили ВИЧ в микроглиальных клетках и макрофагах центральной нервной системы у умершего пациента, который длительно получал антиретровирусную терапию и имел неопределяемый уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) [20]. Это представляет собой большое препятствие для полной элиминации вируса из организма, поскольку позволяет ВИЧ постоянно персистировать в организме человека, даже несмотря на высокоэффективную антиретровирусную терапию.

Через 10–12 дней после заражения РНК вируса обнаруживается в крови методом полимеразной цепной реакции [21, 22]. Показатель вiremии РНК ВИЧ быстро повышается до пикового уровня более 100 млн копий, что примерно соответствует фазе сероконверсии антител [23, 24].

Высокий уровень вiremии, как правило, носит временный характер, поскольку в результате иммунного ответа генерируются вируснейтрализующие антитела, которые подавляют репликацию вируса. В течение последующих недель уровень вирусной нагрузки снижается на не-

route of HIV transmission worldwide, the cervical mucous membrane is the first to be infected [16]. Here, dendritic cells and CD4+ lymphocytes can be infected via receptor-dependent mechanisms and allow a virus to invade into regional lymph nodes, and then into bloodstream. Virus replication in the lymphatic tissue of the infected mucous membranes and regional lymph nodes already occurs at the early stages of the infection [17]. In particular, viral particles can be detected in dendritic cells, macrophages and activated CD4+ T-cells which are the main targets of infection. The infected cells can undergo lysis or serve as permanent reservoirs of the virus, forming the so-called virus depots [18, 19]. C. Wallet et al. in their study have found HIV in microglial cells and macrophages of the central nervous system in a deceased patient who had been receiving long-term antiretroviral therapy and had an undetectable viral load (HIV RNA) [20]. This is a big obstacle for the full elimination of the virus from the human body as it enables HIV to persist in the organism constantly, even despite the highly effective antiretroviral therapy.

In 10–12 days after contamination, the viral RNA is detected in the blood by polymerase chain reaction method [21, 22]. The indicator of HIV viremia quickly rises to a peak level of more than 100 million copies, which approximately corresponds to the stage of antibody seroconversion [23, 24].

As a result of the immune response, the high-level viremia is temporary as a rule, due to the formation of neutralizing antibodies which suppress virus replication. Within the next weeks, the level of viral load decreases by several digits until it reaches a lower steady-state level or falls below the detection threshold [25].

Several factors related to the innate and acquired antiviral immunity can influence virus replication and an establishment of “stabilization” phase of viral load. However, the role of the virus-specific cell-mediated immune response, in particular, the specific cytotoxic activity of CD8+ T-cells, seems to be key in the initial control of virus replication at this stage of the infection, before the appearance of virus-neutralizing antibodies [26, 27]. In some patients, in the presence of congenital immunopathology or hematologic diseases, the viral load stabilization phase is absent, and HIV infection proceeds without the formation of specific antibodies. So, A.M. Spivak et al. describe several cases of seronegative HIV infection lasting for several years in

сколько порядков, пока не достигнет более низкого устойчивого уровня или не упадет ниже уровня обнаружения [25].

Несколько факторов, связанных с врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом, могут влиять на репликацию вируса и установление фазы «стабилизации» вирусной нагрузки. Однако роль вируспецифического клеточно-опосредованного иммунного ответа, в частности специфической цитотоксической активности CD8⁺ Т-клеток, по-видимому, является ключевой в первоначальном контроле репродукции вируса на этой стадии инфекции, до появления вирус-нейтрализующих антител [26, 27]. У некоторых пациентов, при наличии врожденной иммунопатологии или гематологических заболеваний, фаза «стабилизации» вирусной нагрузки отсутствует, а ВИЧ-инфекция протекает без образования специфических антител. Так, А.М. Spivak et al. описывают несколько случаев течения серонегативной ВИЧ-инфекции на протяжении нескольких лет у пациентов с миеломной болезнью, хроническим лимфолейкозом, миелодиспластическим синдромом [28].

Фаза острой ВИЧ-инфекции протекает от нескольких дней до нескольких недель после заражения ВИЧ у большинства инфицированных людей. Основными симптомами являются: высокая лихорадка, макулопапулезная сыпь, стоматит, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, потеря веса и миалгия [14, 29].

По результатам многочисленных исследований установлено, что прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа значительно быстрее наступает у пациентов с тяжелым течением острой ВИЧ-инфекции [30, 31]. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции в среднем длятся от 7 до 18 дней и редко превышают 21 день. Во время острой ВИЧ-инфекции количество CD4⁺ Т-клеток резко снижается, что связано с высоким уровнем вiremии до начала противовирусного иммунного ответа [14, 29, 32]. После выработки специфических вирус-нейтрализующих антител уровень вирусной нагрузки снижается и пул CD4⁺ Т-клеток восстанавливается. Восстановление пула CD4⁺ лимфоцитов происходит до уровня ниже, чем до инфицирования ВИЧ, что связано с персистенцией вируса. Кроме того, вирус индуцирует дисфункцию CD4⁺ Т-клеток и других клеток иммунной системы [33, 34].

Через несколько недель после развития острой стадии ВИЧ-инфекции большинство инфицированных вступают в латентную стадию, особенностями которой являются отсутствие кли-

patients with myeloma, chronic lymphoid leukosis, myelodysplastic syndrome [28].

The phase of acute HIV infection proceeds from several days to several weeks after HIV contamination in most infected persons. The main symptoms are: high fever, maculopapular rash, stomatitis, lymphadenopathy, arthralgia, pharyngitis, malaise, weight loss and myalgia [14, 29].

According to the results of numerous studies, the progression of HIV infection to the AIDS stage is much faster in patients with a severe course of acute HIV infection [30, 31]. On average, clinical manifestations of acute HIV infection last from 7 to 18 days and rarely exceed 21 days. During acute HIV infection, the number of CD4⁺ T-cells decreases abruptly, being associated with a high level of viremia before the onset of the antiviral immune response [14, 29, 32]. After the production of specific virus-neutralizing antibodies, the level of viral load decreases and the CD4⁺ T-cell pool is restored. The restoration of the CD4⁺ lymphocyte pool occurs to a level lower than before HIV infection, which is associated with the virus persistence. Besides, the virus induces dysfunction of CD4⁺ T-cells and other cells of the immune system [33, 34].

A few weeks after the development of the acute stage of HIV infection, most of those infected enter the latency stage, featuring in the absence of clinical manifestations and low viral load. This is explained by the antiviral action from both innate and adaptive immune responses [35]. In particular, antibodies bind to HIV antigens specifically, causing neutralization of the virus [36] or promoting elimination of the infected cells by a mechanism known as antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) mediated by T-lymphocytes and natural killer cells [34, 37]. Besides, HIV-specific T-cells recognize viral antigens on the surface of the infected cells and contribute to their elimination by the antigen-specific cytotoxic mechanisms [38, 39]. During the whole asymptomatic stage, HIV is continuously replicating, counteracting antiviral immunity and promoting a state of systemic chronic inflammation.

There are several reasons for antiviral immunity to be unable to ensure complete HIV elimination. Among them, the most significant is the persistence of the integrated virus in lymphoid depots. The low expression of viral antigens and the high frequency of mutations in the virus genome contribute to the formation of immune tolerance.

нических проявлений и низкий уровень вирусной нагрузки. Это обусловлено противовирусным действием, оказываемым как врожденными, так и адаптивными иммунными реакциями [35]. В частности, антитела специфически связываются с антигенами ВИЧ, вызывая нейтрализацию вируса [36] или способствуя элиминации инфицированных клеток с помощью механизма, известного как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC — antibody-dependent cell cytotoxicity), опосредованная Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками [34, 37]. Кроме того, ВИЧ-специфические Т-лимфоциты распознают вирусные антигены на поверхности инфицированных клеток и способствуют их элиминации антигенспецифическими цитотоксическими механизмами [38, 39]. Всю бессимптомную фазу ВИЧ непрерывно размножается, противодействуя противовирусному иммунитету и вызывая состояние хронического системного воспаления.

Существует несколько причин, по которым противовирусный иммунитет не способен обеспечить полную элиминацию ВИЧ. Среди них наиболее значимой является персистенция интегрированного вируса в лимфоидных «депо». Низкая экспрессия вирусных антигенов и высокая частота мутаций в геноме вируса способствуют формированию иммунологической «толерантности». Таким образом, репликация вируса продолжается в лимфоидном «депо», с эпизодами транзитных пиков виремии (вирусной нагрузки), поддерживая тем самым системное хроническое воспаление, истощая резервы иммунной системы [18, 20].

У некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки остается неопределяемым без применения антиретровирусной терапии в течение многих лет, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе [40, 41]. В исследовании N.Y. Gebara et al. описано несколько пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки в течение 5 и более лет после инфицирования ВИЧ [42].

В латентной стадии ВИЧ-инфекции уровень CD4+ лимфоцитов постепенно снижается и развивается их дисфункция [35]. Прогрессирование заболевания характеризуется разрушением структуры лимфоидной ткани, что является следствием репликации вируса и хронической активации клеток иммунной системы. Это приводит к увеличению проникновения вируса в окружающие CD4+ Т-клетки и благоприятствует дальнейшему распространению ВИЧ. Эта стадия ВИЧ-инфекции ассоциируется с обширной репродукцией вируса в слизистой оболочке кишечника и

Thus, the virus continues to replicate in the lymphoid depot with episodes of transient peaks of viremia (viral load), maintaining chronic systemic inflammation, exhausting the immune system [18, 20].

In some HIV-infected patients, the level of viral load remains undetectable without antiretroviral therapy for many years, indicating the effective immune response [40, 41]. In the study of N.Y. Gebara et al., several patients with undetectable level of viral load within 5 years or more after contamination with HIV are described [42].

At the latent stage of HIV infection, the level of CD4+ lymphocytes gradually decreases and their dysfunction develops [35]. The disease progression is characterized by an impairment of lymphoid tissue structure, being the consequence of viral replication and chronic activation of immune system cells. This results in increased penetration of the virus into surrounding CD4+ T-cells and promotes the further HIV propagation. This HIV stage is associated with extensive virus reproduction in the intestinal mucosa and submucosa, as well as in draining lymph nodes with local depletion of the CD4+ T-cell pool [43, 44].

Further progression of the disease depends on the ability of the infected human body to restrain viral replication and restore the pool of CD4+ lymphocytes. With a progressive increasing in viral load, further immune system destruction occurs, and the number of CD4+ T-cells continues to decline to less than 200 cells and lower. A critical reduction of CD4+ lymphocytes leads to the development of opportunistic infections: bacterial, viral, fungal and parasitic, as well as contributes to the emergence of tumor and its progression, indicating to a serious immune system disorder [45, 46]. The most widespread AIDS-defining opportunistic infections are caused by *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, cytomegalovirus, herpes zoster or enteropathic parasites (*Cryptosporidium* and *Giardia*, *Isospora belli* spp.), and can be characterized by the development of severe forms against the pronounced immunodeficiency, and lead to serious life-threatening complications [46].

The stage of secondary diseases is usually characterized by diffuse edema of lymph nodes, pronounced weight loss, fever and respiratory and gastrointestinal symptoms. Progressive encephalopathy caused by HIV or other opportunistic infections is also associated with an increased risk of mortality. Neoplastic diseases such as Kaposi's

подслизистой оболочке, а также в дренирующих лимфатических узлах с локальным истощением пула CD4+ Т-клеток [43, 44].

Дальнейшее прогрессирование заболевания зависит от способности инфицированного организма сдерживать репликацию вируса и восстанавливать пул CD4+ лимфоцитов. При прогрессирующем нарастании вирусной нагрузки происходит дальнейшее разрушение иммунной системы, и количество CD4+ Т-клеток продолжает снижаться до уровня менее 200 клеток и ниже. Критическое снижение уровня CD4+ лимфоцитов приводит к развитию оппортунистических инфекций: бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных, а также способствует возникновению и прогрессированию опухолевых заболеваний, что свидетельствует о серьезном нарушении в функционировании иммунной системы [45, 46]. Наиболее распространенные оппортунистические инфекции, определяющие стадию СПИДа, вызываются *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, цитомегаловирусом, опоясывающим герпесом или энтеропатическими паразитами (виды *Cryptosporidium* и *Giardia*, *Isospora belli*), которые могут характеризоваться развитием тяжелых форм на фоне глубокого иммунодефицита и приводить к серьезным жизнеугрожающим осложнениям [46].

Стадия вторичных заболеваний обычно характеризуется диффузным отеком лимфатических узлов, выраженным снижением массы тела, лихорадкой и респираторными и желудочно-кишечными симптомами. Прогрессирующая энцефалопатия, вызванная ВИЧ или другими оппортунистическими инфекциями, также связана с повышенным риском смертности. Неопластические заболевания, такие как саркома Капоши и лимфомы, чаще всего возникают вследствие глубокого иммунодефицита [47].

Резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам. С помощью современных антиретровирусных препаратов, направленных на ингибирование различных ферментов вируса, удается быстро подавить репликацию ВИЧ и улучшить состояние пациентов, но сложная структурная организация вируса позволяет ему быстро адаптироваться к действию лекарственных препаратов. В последние десять лет отмечается рост устойчивости ВИЧ к химиопрепаратам.

Передача устойчивых к лекарственным препаратам штаммов ВИЧ-1 пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию, приводит к неэффективности первой линии терапии и

sarcoma and lymphomas develop most often due to advanced immunodeficiency [47].

HIV drug resistance. With the help of modern antiretroviral drugs aimed at inhibiting various viral enzymes it is possible to quickly suppress HIV replication and improve the condition of patients, but the complex structural organization of the virus allows it to adapt to the effects of drugs quickly. HIV resistance to chemotherapy has increased over the past decade.

Transmission of drug-resistant strains of HIV-1 in patients naïve to the antiretroviral drugs leads to ineffectiveness of the first-line therapy and the disease progression [48, 49]. According to the WHO, in the countries of Western Europe and the USA, the level of primary resistance makes 12–23% (the USA — 19–23%, France and the UK — 14%, the Netherlands — 13%, Spain — 12%) [50].

According to the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, in the Russian Federation in 2019, the prevalence of HIV-1 drug resistance in patients naïve to the antiretroviral drugs in the Far East Federal District was 7.6%, in the Siberian — 7.0%, in the Ural — 1.7%, in the North-West — 3.9%, in the Central — 5.7%, in the Volga — 2.8%, in the South — 5.1%. Among the most common mutations resistant to drugs from the class of protease inhibitors are M46I/L, I58V; to nucleoside reverse transcriptase inhibitors — M184V/I, M41L; to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors — K103N, G190S, K103S [51].

Since 2009, in the world there has been an increase in detection of multidrug resistant strains [52, 53], which are characterized by the lack of complete virological response to almost all modern antiretroviral drugs.

Features of immunopathology and cellular metabolism in HIV infection. Cells of the immune system exist in two functional states: dormancy and activation. Their metabolism is closely related to their activation, and therefore to their functions. Recognition of an antigen induces activation and proliferation of T-lymphocytes and leads to changes in cellular metabolism. For example, HIV-induced changes in metabolism of immune cells contribute to immune activation, maintenance of chronic systemic inflammation, and depletion of the CD4+ lymphocyte pool. The study of C.S. Palmer et al. described pathological changes of metabolism in immune cells in HIV infection,

прогрессированию заболевания [48, 49]. По данным ВОЗ в странах Западной Европы и США уровень первичной резистентности составляет 12–23 % (США — 19–23 %, Франция и Великобритания — 14 %, Нидерланды — 13 %, Испания — 12 %) [50].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД в Российской Федерации в 2019 г. распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов в Дальневосточном федеральном округе составила 7.6 %, в Сибирском — 7.0 %, Уральском — 1.7 %, Северо-Западном — 3.9 %, Центральном — 5.7 %, Приволжском — 2.8 %, Южном — 5.1 %. Среди наиболее часто встречающихся мутаций, устойчивых к препаратам из класса ингибиторов протеазы — M46I/L, I58V; к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы — M184V/I, M41L; к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы — K103N, G190S, K103S [51].

С 2009 г. в мире отмечается рост выявления штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [52, 53], которые характеризуются отсутствием полного вирусологического ответа практически на все современные антиретровирусные препараты.

Особенности иммунопатологии и клеточного метаболизма при ВИЧ-инфекции. Клетки иммунной системы пребывают в двух функциональных состояниях: покоя и активации. Их метаболизм тесно связан с их активацией, а следовательно — функциями. Распознавание антигена индуцирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и приводит к изменениям в клеточном метаболизме. Например, вызванные ВИЧ изменения в метаболизме иммунных клеток способствуют активации иммунитета, поддержке хронического системного воспаления и истощению пула CD4+ лимфоцитов. В исследовании C.S. Palmer et al. описаны патологические изменения метаболизма в клетках иммунной системы на фоне ВИЧ-инфекции, которые приводят к их дисфункции с последующим формированием глубокого иммунодефицита [17].

Патогенез ВИЧ-инфекции тесно связан с повышенным уровнем IL-7 в плазме крови [54]. В большинстве случаев ВИЧ инфицирует активированные, а не находящиеся в состоянии покоя CD4+ лимфоциты, что указывает на важную роль изменения клеточного метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции [55]. В 2012 г. S. Loisel-Meyer et al. первыми установили роль транспортера глюкозы Glut1 в регуляции проникновения ВИЧ в CD4+

which lead to their dysfunction and subsequent severe immunodeficiency [17].

The pathogenesis of HIV infection is closely related to the increased levels of IL-7 in human blood plasma [54]. In most cases, HIV infects activated rather than resting CD4+ lymphocytes, which indicates an important role of changes in cellular metabolism in the pathogenesis of HIV infection [55]. In 2012, S. Loisel-Meyer et al. were the first to establish the role of Glut1-mediated glucose transport in the regulation of HIV penetration into CD4+ cells and thymocytes [56]. Subsequently, Glut1 was revealed to be an important metabolic marker of the activation of HIV+ effector CD4+ lymphocytes and monocytes, the level of which was increased in HIV patients [17]. T-cell function is closely related to the cellular metabolism [57]. Immune cells use two main pathways of energy production: glycolysis and oxidative phosphorylation. Metabolic transition from the resting state to the activation is mediated, in particular, by an increase in Glut1 expression [17].

High glucose metabolic activity correlates with depletion of the CD4+ lymphocyte pool, and increased glycolytic activity is associated with T-cell activation in HIV-infected individuals, as the study of J.A. Hollenbaugh et al. has confirmed [58]. It has been experimentally found that inhibition of glycolysis reduces the viral load [56].

Glut1 is the main transporter of glucose to macrophages. As a result of HIV infection, macrophages are transformed. These macrophages are characterized by increased Glut1 expression and glycolytic metabolism contributing to the high production of proinflammatory mediators, including IL-6, TNF, IL-1 [59].

Further study of the pathogenesis of HIV-infection, in particular immunometabolism of cells, is important for the development of new etiotropic therapy methods. Despite the fact that the current antiretroviral therapy significantly reduces the level of viral load and slows down the progressive decreasing of the CD4+ lymphocyte pool, the permanent activation of T-cells and the maintenance of chronic inflammation contributes to the further exhaustion of the immune system. Thus, the development of drugs that block T-cell hyperactivation (in particular, associated with Glut1) is a promising research method.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

клетки и тимокиты [56]. Впоследствии показано, что Glut1 является важным метаболическим маркером активации ВИЧ+ «эффекторных» CD4+ лимфоцитов и моноцитов, уровень которого повышен у ВИЧ-инфицированных пациентов [17]. Функция Т-клеток тесно связана с клеточным метаболизмом [57]. Иммунные клетки используют два основных пути выработки энергии: гликолиз и окислительное фосфорилирование. Метаболический переход из «спокойного» состояния в фазу активации опосредован, в частности, увеличением экспрессии Glut1 [17].

Высокая метаболическая активность глюкозы коррелирует с истощением пула CD4+ лимфоцитов, а повышенная гликолитическая активность связана с активацией Т-клеток у ВИЧ-инфицированных, что подтверждено в исследовании J.A. Hollenbaugh et al. [58]. Экспериментально установлено, что ингибирование гликолиза снижает вирусную нагрузку [56].

Glut1 является основным переносчиком глюкозы в макрофаги. В результате ВИЧ-инфицирования происходит трансформация ма-

крофагов. Данные макрофаги характеризуются повышенной экспрессией Glut1 и гликолитическим метаболизмом, способствующими высокой продукции провоспалительных медиаторов, включая IL-6, TNF, IL-1 [59].

Дальнейшее изучение патогенеза ВИЧ-инфекции, в частности метаболизма иммунных клеток, имеет важное значение для разработки новых этиотропных методов лечения. Несмотря на то, что применение современной антиретровирусной терапии значительно снижает уровень вирусной нагрузки и замедляет прогрессивное снижение пула CD4+ лимфоцитов, постоянная активация Т-клеток и поддержание хронического воспаления способствует дальнейшему истощению иммунной системы. Таким образом, разработка препаратов, блокирующих гиперактивацию Т-клеток (в частности, связанную с Glut1), является перспективным методом исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/>. Дата обращения: 09.11.2020.
2. World Health Organization. HIV/AIDS. Key facts. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Дата обращения: 09.11.2020.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/iblock/8e4/gosdoklad-2a-2019-seb-29-05.pdf>. Дата обращения: 09.11.2020.
4. Fanales-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview // *Ann. Ist. Super Sanita*. 2010. Vol. 46 (1). P. 5–14. doi: 10.4415/ANN_10_01_02.
5. Sarafianos S.G., Marchand B., Das K. et al. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition // *J. Mol. Biol.* 2009. Vol. 385. P. 693–713.
6. Ho D.D. Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 2565–2567.
7. Gurgo C., Robert-Guroff M., Gallo R.C. An overview of the human T-lymphotropic retroviruses and the role of HTLV-III/LAV in AIDS // *Antibiot. Chemother.* 1987. Vol. 38. P. 1–12. doi: 10.1159/000414214.
8. Luciw P.A. Human immunodeficiency virus and their replication // D.M. Knipe, P.M. Howley (ed.). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. P. 1881–1952.
9. Lucas S.B., Hounnou A., Peacock C. et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city // *AIDS*. 1993. Vol. 7. P. 1569–1579.

REFERENCES

1. World Health Organization. HIV/AIDS (2020). Retrieved on November 9, 2020 from URL: <https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/>.
2. World Health Organization. HIV/AIDS. Key facts (2020). Retrieved on November 9, 2020 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
3. About the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report. Retrieved on November 9, 2020 from <https://www.rosпотребнадзор.ru/iblock/8e4/gosdoklad-2a-2019-seb-29-05.pdf>. In Russ.
4. Fanales-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Buttò S. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann. Ist. Super Sanita*, 46 (1), 5–14. doi: 10.4415/ANN_10_01_02.
5. Sarafianos S.G., Marchand B., Das K. et al. (2009). Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J. Mol. Biol.*, 385, 693–713.
6. Ho D.D. (1997). Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J. Clin. Invest.*, 99, 2565–2567.
7. Gurgo C., Robert-Guroff M., Gallo R.C. (1987). An overview of the human T-lymphotropic retroviruses and the role of HTLV-III/LAV in AIDS. *Antibiot. Chemother.*, 3, 1–12. doi: 10.1159/000414214.
8. Luciw P.A. (1996). Human immunodeficiency virus and their replication (pp. 1881–1952). In D.M. Knipe, P.M. Howley (eds.). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
9. Lucas S.B., Hounnou A., Peacock C. et al. (1993). The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS*, 7, 1569–1579.

10. Wang J.Y., Chen X.H., Shao B. et al. Identification of a new HIV-1 circulating recombinant form CRF65_cpx strain in Jilin, China // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018. Vol. 34 (8). P. 709–713. doi: 10.1089/AID.2018.0086.
11. Hu Y., Wan Z., Zhou Y.H. et al. Identification of two new HIV-1 circulating recombinant forms (CRF87_cpx and CRF88_BC) from reported unique recombinant forms in Asia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33 (4). P. 353–358. doi: 10.1089/aid.2016.0252.
12. De Oliveira F., Cappy P., Lemée V. et al. Detection of numerous HIV-1/MO recombinants in France // *AIDS*. 2018. Vol. 32 (10). P. 1289–1299. doi: 10.1097/QAD.0000000000001814.
13. Ogawa S., Hachiya A., Hosaka M. et al. A novel drug-resistant HIV-1 circulating recombinant form CRF76_01B identified by near full-length genome analysis // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2016. Vol. 32 (3). P. 284–289. doi: 10.1089/AID.2015.0304.
14. Ульянова Я.С., Гашникова Н.М., Ивлев В.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области // *Журн. инфектологии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 40–44. doi: org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-40-44.
15. Suligoi B., Raimondo M., Fanale-Belasio E., Buttò S. The epidemic of HIV infection and AIDS, promotion of testing, and innovative strategies // *Ann. Ist. Super Sanita*. 2010. Vol. 46. P. 15–23.
16. Azevedo-Pereira J.M., Santos-Costa Q. HIV interaction with human host: HIV-2 as a model of a less virulent infection // *AIDS Rev*. 2016. Vol. 18 (1). P. 44–53.
17. Palmer C.S., Henstridge D.C., Yu D. et al. Emerging role and characterization of immunometabolism: Relevance to HIV pathogenesis, serious non-AIDS events, and a cure // *J. Immunol*. 2016. Vol. 196 (11). P. 4437–4444. doi: 10.4049/jimmunol.1600120.
18. Pedro K.D., Henderson A.J., Agosto L.M. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir // *Virus Res*. 2019. Vol. 265. P. 115–121. doi: 10.1016/j.virusres.2019.03.014.
19. Bruel T., Schwartz O. Markers of the HIV-1 reservoir: facts and controversies // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2018. Vol. 13 (5). P. 383–388. doi: 10.1097/COH.0000000000000482.
20. Wallet C., De Rovere M., Van Assche J. et al. Microglial cells: The main HIV-1 reservoir in the brain // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2019. Vol. 9. P. 362. doi: 10.3389/fcimb.2019.00362.
21. Yamazaki S., Kondo M., Sudo K. et al. Qualitative real-time PCR assay for HIV-1 and HIV-2 RNA // *Jpn. J. Infect. Dis*. 2016. Vol. 69 (5). P. 367–372. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.309.
22. Hecht F.M., Busch M.P., Rawal B. et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection // *AIDS*. 2002. Vol. 16. P. 1119–1129.
23. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D. et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection // *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 1871–1879.
24. Conway J.M., Perelson A.S. Residual viremia in treated HIV+ individuals // *PLoS Comput. Biol*. 2016. Vol. 12 (1). e1004677. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004677.
10. Wang J.Y., Chen X.H., Shao B. et al. (2018). Identification of a new HIV-1 circulating recombinant form CRF65_cpx strain in Jilin, China. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 34 (8), 709–713. doi: 10.1089/AID.2018.0086.
11. Hu Y., Wan Z., Zhou Y.H. et al. (2017). Identification of two new HIV-1 circulating recombinant forms (CRF87_cpx and CRF88_BC) from reported unique recombinant forms in Asia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 33 (4), 353–358. doi: 10.1089/aid.2016.0252.
12. De Oliveira F., Cappy P., Lemée V. et al. (2018). Detection of numerous HIV-1/MO recombinants in France. *AIDS*, 32 (10), 1289–1299. doi: 10.1097/QAD.0000000000001814.
13. Ogawa S., Hachiya A., Hosaka M. et al. (2016). A novel drug-resistant HIV-1 circulating recombinant form CRF76_01B identified by near full-length genome analysis. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 32 (3), 284–289. doi: 10.1089/AID.2015.0304.
14. Ulyanova Y.S., Gashnikova N.M., Ivlev V.V. et al. (2019). Clinical and laboratory characteristic of acute HIV-infection in adult residents of Novosibirsk Region. *Journal Infectology*, 11 (2), 40–44. doi: org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-40-44.
15. Suligoi B., Raimondo M., Fanale-Belasio E., Buttò S. (2010). The epidemic of HIV infection and AIDS, promotion of testing, and innovative strategies. *Ann. Ist. Super Sanita*, 46, 15–23.
16. Azevedo-Pereira J.M., Santos-Costa Q. (2016). HIV interaction with human host: HIV-2 as a model of a less virulent infection. *AIDS Rev.*, 18 (1), 44–53.
17. Palmer C.S., Henstridge D.C., Yu D. et al. (2016). Emerging role and characterization of immunometabolism: Relevance to HIV pathogenesis, serious non-aids events, and a cure. *J. Immunol.*, 196 (11), 4437–4444. doi: 10.4049/jimmunol.1600120.
18. Pedro K.D., Henderson A.J., Agosto L.M. (2019). Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir. *Virus Res.*, 265, 115–121. doi: 10.1016/j.virusres.2019.03.014.
19. Bruel T., Schwartz O. (2018). Markers of the HIV-1 reservoir: facts and controversies. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 13 (5), 383–388. doi: 10.1097/COH.0000000000000482.
20. Wallet C., De Rovere M., Van Assche J. et al. (2019). Microglial cells: The main HIV-1 reservoir in the brain. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9, 362. doi: 10.3389/fcimb.2019.00362.
21. Yamazaki S., Kondo M., Sudo K. et al. (2016). Qualitative real-time PCR assay for HIV-1 and HIV-2 RNA. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 69 (5), 367–372. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.309.
22. Hecht F.M., Busch M.P., Rawal B. et al. (2002). Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 16, 1119–1129.
23. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D. et al. (2003). Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, 17, 1871–1879.
24. Conway J.M., Perelson A.S. (2016). Residual viremia in treated HIV+ individuals. *PLoS Comput. Biol.*, 12 (1), e1004677. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004677.

25. Robb M.L., Eller L.A., Kibuuka H. et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374 (22). P. 2120–2130. doi: 10.1056/NEJMoa1508952.
26. McBrien J.B., Kumar N.A., Silvestri G. Mechanisms of CD8+ T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication // *Eur. J. Immunol.* 2018. Vol. 48 (6). P. 898–914. doi: 10.1002/eji.201747172.
27. Allen T.M., O'Connor D.H., Jing P. et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia // *Nature*. 2000. Vol. 407. P. 386–390.
28. Spivak A.M., Sydnor E.R., Blankson J.N., Gallant J.E. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature // *AIDS*. 2010. Vol. 24 (10). P. 1407–1414. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833ac65c.
29. Newton P.J. HIV in acute care // *Acute Med.* 2018. Vol. 17 (2). P. 61.
30. Schuster C., Mayer F.J., Wohlfahrt C. et al. Acute HIV infection results in subclinical inflammatory cardiomyopathy // *J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 218 (3). P. 466–470. doi: 10.1093/infdis/jiy183.
31. Keet I.P., Krijnen P., Koot M. et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters // *AIDS*. 1993. Vol. 7. P. 51–57.
32. Gupta K.K. Acute immunosuppression with HIV seroconversion // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 288–289.
33. Lange C.G., Lederman M.M., Medvik K. et al. CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection // *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 2015–2023.
34. Bui V.C., Nguyen T.H. Insights into the interaction of CD4 with anti-CD4 antibodies // *Immunobiology*. 2017. Vol. 222 (2). P. 148–154. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.010.
35. Ford E.S., Puroon C.E., Sereti I. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV infection: the calm before the storm // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2009. Vol. 4. P. 206–214.
36. Porichis F., Hart M.G., Massa A. et al. Immune checkpoint blockade restores HIV-specific CD4 T cell help for NK cells // *J. Immunol.* 2018. Vol. 201 (3). P. 971–981. doi: 10.4049/jimmunol.1701551.
37. Chung A., Rollman E., Johansson S., Kent S.J., Stratov I. The utility of ADCC responses in HIV infection // *Curr. HIV Res.* 2008. Vol. 6. P. 515–519.
38. Bangham C.R. CTL quality and the control of human retroviral infections // *Eur. J. Immunol.* 2009. Vol. 39. P. 1700–1712.
39. Boelen L., Debebe B., Silveira M. et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptors strengthen CD8+ T cell-mediated control of HIV-1, HCV, and HTLV-1 // *Sci. Immunol.* 2018. Vol. 3 (29): eaao2892. doi: 10.1126/sciimmunol.aao2892.
40. Baker B.M., Block B.L., Rothchild A.C., Walker B.D. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009. Vol. 9. P. 55–69.
41. Saksena N.K., Rodes B., Wang B., Soriano V. Elite HIV controllers: myth or reality? // *AIDS Rev.* 2007. Vol. 9. P. 195–207.
42. Gebara N.Y., El Kamari V., Rizk N. HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives // *J. Virus Erad.* 2019. Vol. 5 (3). P. 163–166.
25. Robb M.L., Eller L.A., Kibuuka H. et al. (2016). Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. *N. Engl. J. Med.*, 374 (22), 2120–2130. doi: 10.1056/NEJMoa1508952.
26. McBrien J.B., Kumar N.A., Silvestri G. (2018). Mechanisms of CD8+ T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. *Eur. J. Immunol.*, 48 (6), 898–914. doi: 10.1002/eji.201747172.
27. Allen T.M., O'Connor D.H., Jing P. et al. (2000). Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. *Nature*, 407, 386–390.
28. Spivak A.M., Sydnor E.R., Blankson J.N., Gallant J.E. (2010). Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS*, 24 (10), 1407–1414. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833ac65c.
29. Newton P.J. (2018). HIV in acute care. *Acute Med.*, 17 (2), 61.
30. Schuster C., Mayer F.J., Wohlfahrt C. et al. (2018). Acute HIV infection results in subclinical inflammatory cardiomyopathy. *J. Infect. Dis.*, 218 (3), 466–470. doi: 10.1093/infdis/jiy183.
31. Keet I.P., Krijnen P., Koot M. et al. (1993). Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS*, 7, 51–57.
32. Gupta K.K. (1993). Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N. Engl. J. Med.*, 328, 288–289.
33. Lange C.G., Lederman M.M., Medvik K. et al. (2003). CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 17, 2015–2023.
34. Bui V.C., Nguyen T.H. (2017). Insights into the interaction of CD4 with anti-CD4 antibodies. *Immunobiology*, 222 (2), 148–154. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.010.
35. Ford E.S., Puroon C.E., Sereti I. (2009). Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV infection: the calm before the storm. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 4, 206–214.
36. Porichis F., Hart M.G., Massa A. et al. (2018). Immune checkpoint blockade restores HIV-specific CD4 T cell help for NK cells. *J. Immunol.*, 201 (3), 971–981. doi: 10.4049/jimmunol.1701551.
37. Chung A., Rollman E., Johansson S., Kent S.J., Stratov I. (2008). The utility of ADCC responses in HIV infection. *Curr. HIV Res.*, 6, 515–519.
38. Bangham C.R. (2009). CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur. J. Immunol.*, 39, 1700–1712.
39. Boelen L., Debebe B., Silveira M. et al. (2018). Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptors strengthen CD8+ T cell-mediated control of HIV-1, HCV, and HTLV-1. *Sci. Immunol.*, 3 (29). eaao2892. doi: 10.1126/sciimmunol.aao2892.
40. Baker B.M., Block B.L., Rothchild A.C., Walker B.D. (2009). Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 9, 55–69.
41. Saksena N.K., Rodes B., Wang B., Soriano V. (2007). Elite HIV controllers: myth or reality? *AIDS Rev.*, 9, 195–207.
42. Gebara N.Y., El Kamari V., Rizk N. (2019). HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives. *J. Virus Erad.*, 5 (3), 163–166.

43. Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K. et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200. P. 761–770.
44. Feria M.G., Taborda N.A., Hernandez J.C., Rugeles M.T. Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in HIV infected patients // *Rev. Med. Chil.* 2017. Vol. 145 (2). P. 219–229. doi: 10.4067/S0034-98872017000200010.
45. Brooks J.T., Kaplan J.E., Holmes K.K. et al. HIV-associated opportunistic infections — going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. P. 609–611.
46. Reid E., Suneja G., Ambinder R.F. et al. Cancer in people living with HIV, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018. Vol. 16 (8). P. 986–1017. doi: 10.6004/jnccn.2018.0066.
47. Clifford G.M., Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count // *Future Oncol.* 2009. Vol. 5. P. 669–678.
48. Parikh U.M., McCormick K., van Zyl G., Mellors J.W. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure // *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2017. Vol. 12 (2). P. 182–189. doi: 10.1097/COH.0000000000000344.
49. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs // *BMC Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. P. 111. doi: 10.1186/1471-2334-9-111.
50. World Health Organization. HIV/AIDS. HIV drug resistance report 2017. URL: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en/>. Дата обращения: 10.11.2020.
51. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. URL: www.hivresist.ru. Дата обращения: 10.11.2020.
52. Naziri H., Baesi K., Moradi A. et al. Antiretroviral drug resistance mutations in naïve and experienced patients in Shiraz, Iran, 2014 // *Arch. Virol.* 2016. Vol. 161 (9). P. 2503–2509. doi: 10.1007/s00705-016-2955-z.
53. Liu Z., Yedidi R.S., Wang Y. et al. Insights into the mechanism of drug resistance: X-ray structure analysis of multi-drug resistant HIV-1 protease ritonavir complex // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. Vol. 431 (2). P. 232–238. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.127.
54. Napolitano L.A., Grant R.M., Deeks S.G. et al. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 73–79.
55. Hegedus A., Kavanagh Williamson M., Huthoff H. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T-cells // *Retrovirology.* 2014. Vol. 11. P. 98.
56. Loisel-Meyer S., Swainson L., Craveiro M. et al. Glut1-mediated glucose transport regulates HIV infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 2549–2554.
57. Pearce E.L., Poffenberger M.C., Chang C.-H., Jones R.G. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function // *Science.* 2013. Vol. 342. P. 1242454.
43. Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K. et al. (2004). Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.*, 200, 761–770.
44. Feria M.G., Taborda N.A., Hernandez J.C., Rugeles M.T. (2017). Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in HIV infected patients. *Rev. Med. Chil.*, 145 (2), 219–229. doi: 10.4067/S0034-98872017000200010.
45. Brooks J.T., Kaplan J.E., Holmes K.K. et al. (2009). HIV-associated opportunistic infections — going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin. Infect. Dis.*, 48, 609–611.
46. Reid E., Suneja G., Ambinder R.F. et al. (2018). Cancer in people living with HIV, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 16 (8), 986–1017. doi: 10.6004/jnccn.2018.0066.
47. Clifford G.M., Franceschi S. (2009). Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol.*, 5, 669–678.
48. Parikh U.M., McCormick K., van Zyl G., Mellors J.W. (2017). Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 12 (2), 182–189. doi: 10.1097/COH.0000000000000344.
49. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. (2009). Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect. Dis.*, 9, 111. doi: 10.1186/1471-2334-9-111.
50. World Health Organization. HIV/AIDS. HIV drug resistance report 2017. Retrieved on November 10, 2020 from <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en/>.
51. Russian database of HIV resistance to antiretroviral drugs. Retrieved on November 10, 2020 from www.hivresist.ru. In Russ.
52. Naziri H., Baesi K., Moradi A. et al. (2016). Antiretroviral drug resistance mutations in naïve and experienced patients in Shiraz, Iran, 2014. *Arch. Virol.*, 161 (9), 2503–2509. doi: 10.1007/s00705-016-2955-z.
53. Liu Z., Yedidi R.S., Wang Y. et al. (2013). Insights into the mechanism of drug resistance: X-ray structure analysis of multi-drug resistant HIV-1 protease ritonavir complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 431 (2), 232–238. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.127.
54. Napolitano L.A., Grant R.M., Deeks S.G. et al. (2001). Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat. Med.*, 7, 73–79.
55. Hegedus A., Kavanagh Williamson M., Huthoff H. (2014). HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T-cells. *Retrovirology*, 11, 98.
56. Loisel-Meyer S., Swainson L., Craveiro M. et al. (2012). Glut1-mediated glucose transport regulates HIV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 2549–2554.
57. Pearce E.L., Poffenberger M.C., Chang C.-H., Jones R.G. (2013). Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science*, 342, 1242454.

58. Hollenbaugh J.A., Munger J., Kim B. Metabolite profiles of human immunodeficiency virus infected CD4+ T cells and macrophages using LC-MS/MS analysis // *Virology*. 2011. Vol. 415. P. 153–159.
59. Freerman A.J., Johnson A.R., Sacks G.N. et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. P. 7884–7896.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капустин Дмитрий Вячеславович — канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ульянова Яна Савельевна — врач-инфекционист, заместитель главного врача ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Капустин Д.В., Ульянова Я.С., Карпович Г.С., Краснова Е.И., Кузнецова В.Г., Извекова И.Я. Новые аспекты этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021. № 1. С. 92–104.

58. Hollenbaugh J.A., Munger J., Kim B. (2011). Metabolite profiles of human immunodeficiency virus infected CD4+ T-cells and macrophages using LC-MS/MS analysis. *Virology*, 415, 153–159.
59. Freerman A.J., Johnson A.R., Sacks G.N. et al. (2014). Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J. Biol. Chem.*, 289, 7884–7896.

ABOUT THE AUTHORS

Kapustin Dmitry Vyacheslavovich — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Ulyanova Yana Savelyevna — Infectious Disease Physician, Deputy Chief Physician, City Infectious Clinical Hospital No. 1.

Karpovich Gleb Sergeyevich — Teaching Assistant, Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Kapustin D.V., Ulyanova Ya.S., Karpovich G.S., Krasnova E.I., Kuznetsova V.G., Izvekova I.Ya. (2021). New aspects of the etiology and pathogenesis of HIV infection (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 92–104.