

## ИММУНОЛОГИЯ

УДК 571.27

DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-236-246.

**Е. В. Сайдакова**

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

### РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD4<sup>+</sup> Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Пул CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов состоит из клеток различной степени зрелости. Наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, стволовые CD4<sup>+</sup> Т-клетки памяти, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты центральной и эффекторной памяти выполняют различные функции в поддержании гомеостаза иммунной системы. Несмотря на фенотипические различия, клетки каждой из этих субпопуляций могут быть инфицированы ВИЧ. При этом особенности CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов разной степени зрелости определяют роль этих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции. По изменению субпопуляционного состава периферических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных больных можно судить о степени пораженности иммунной системы, а также делать прогнозы эффективности ее восстановления при назначении высокоактивной антиретровирусной терапии. В статье систематизированы основные события, происходящие с CD4<sup>+</sup> Т-клетками различной степени зрелости в условиях неконтролируемого течения ВИЧ-инфекции и на фоне антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; CD4<sup>+</sup> Т-клетки; наивные Т-лимфоциты; Т-клетки центральной памяти; Т-клетки эффекторной памяти; стволовые Т-клетки памяти; антиретровирусная терапия.

**E. V. Saidakova**

Perm State University, Perm, Russian Federation

### ROLE OF DISTINCT CD4<sup>+</sup> T-CELL SUBSETS IN HIV-INFECTION PATHOGENESIS

CD4<sup>+</sup> T-cell pool is composed of cells residing in different maturation stages. Naive CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes, CD4<sup>+</sup> stem memory T-cells, CD4<sup>+</sup> central and effector memory T-lymphocytes perform various functions in maintaining the immune system homeostasis. Despite phenotypic differences, each of those cells can be infected with HIV. Specific features of distinct CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte subsets determine their role in HIV-infection pathogenesis. By analyzing changes of CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte subset composition, one can estimate the degree of the immune system damage and make predictions of immune recovery under highly active antiretroviral therapy. The article summarizes the main events occurring with CD4<sup>+</sup> T-cell subsets during HIV-infection.

**Key words:** HIV-infection; CD4<sup>+</sup> T-cells; naive T-lymphocytes; central memory T-cells; effector memory T-cells; stem memory T-cells; antiretroviral therapy.

#### Введение

Летом 1981 г. Центр по контролю заболеваемости США опубликовал сообщение о пяти молодых людях, обратившихся в медицинские учреждения Лос-Анджелеса с диагнозом пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* [Centers for Disease, 1981b]. Как правило, это заболевание поражает людей с ослабленной иммунной системой [Walzer et al., 1974]. Поэтому у тридцатилетних мужчин, прежде не испытывавших проблем со здоровьем, диагноз «пневмоцистная пневмония» казался необъяснимым. Всего через месяц представители Центра по

контролю заболеваемости США сообщили о всплеске заболеваемости редкой и очень агрессивной формой рака кожи – саркомой Капоши [Centers for Disease, 1981a]. Ранее саркома Капоши встречалась в основном у людей старшего возраста [Safai, Good, 1981], однако всего за 2.5 года в Нью-Йорке и Калифорнии с этим диагнозом были госпитализированы 26 относительно молодых мужчин (средний возраст 39 лет). Данные о том, что вероятность развития этой разновидности рака увеличена у людей, принимающих иммуносупрессивные препараты [Gange, Jones, 1978], наталкивали на мысль о существовании связи между больными саркомой Капоши и людьми, заболевшими пнев-

могущественной пневмонией. Всего в течение года количество сообщений о молодых мужчинах, страдающих от заболеваний, опосредованных иммунодефицитом, увеличилось до двухсот семидесяти [Naverkos, Curran, 1982].

В сентябре 1982 г. уже 600 пациентам был официально поставлен диагноз «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД) [Centers for Disease, 1982]. Случай СПИД определяли как заболевание (пневмоцистная пневмония, саркома Капоши и др.), опосредованное дефектом в клеточном иммунитете [Centers for Disease, 1982]. Важно, что пациент не должен был иметь видимых причин для снижения резистентности к болезни. На тот момент основными иммунологическими характеристиками СПИД были подавленная пролиферация Т-лимфоцитов в ответ на воздействие митогенами и сниженное соотношение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток [Hersh et al., 1983]. Причины развития СПИД оставались неизвестными.

В 1983 г. независимо друг от друга два научных коллектива [Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983] изолировали и описали ретровирус, вероятно, вызывающий СПИД. Позже Международный комитет по таксономии вирусов присвоил патогену название вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [Case, 1986]. Было установлено, что основной мишенью ВИЧ являются Т-лимфоциты [Gallo et al., 1983], а именно CD4<sup>+</sup> Т-клетки [Klatzmann et al., 1984]. Позже, основываясь на экспрессии поверхностных молекул, исследователям удалось описать различные субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которые, как оказалось, неодинаково реагируют на ВИЧ-инфекцию и играют различные роли в патогенезе заболевания. При этом данные об изменении субпопуляционного состава CD4<sup>+</sup> Т-клеток дают более полное представление о течении заболевания и позволяют делать прогнозы относительно результатов лечения больных. Цель настоящего обзора – систематизировать и представить данные о роли отдельных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

### Клетки-мишени ВИЧ

Не все клетки организма могут быть инфицированы ВИЧ. Для проникновения вирус использует два набора корцепторных молекул на поверхности клетки-мишени: CD4/CCR5, либо CD4/CXCR4 [Deng et al., 1996]. Некоторое количество этих белков экспрессируется на моноцитарно-макрофагальной клеточной линии и дендритных клетках, которые, как следствие, перmissive в отношении вирусных частиц [Pan et al., 2013]. Будучи лишь вторичными мишенями, макрофаги и дендритные клетки формируют вирусный резервуар, способствующий персистенции возбудителя и прогрессированию ВИЧ-инфекции [Venzke, Keppler, 2006].

Основной же мишенью вируса являются клетки, экспрессирующие значительное количество необходимых ВИЧ корцепторов, а именно CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты.

В гетерогенном пуле CD4<sup>+</sup> Т-клеток выделяют несколько основных субпопуляций (наивные, центральной памяти, эффекторной памяти и т.д.), отличающихся степенью зрелости, фенотипом, функциями и, что важно, плотностью экспрессии молекул CD4 и CCR5. Так как перmissive клеток по отношению к ВИЧ во многом зависит от количества корцепторов, наиболее чувствительными к инфекции являются лимфоциты, экспрессирующие максимальное число этих молекул: CD4<sup>+</sup> Т-клетки эффекторной памяти [Groot et al., 2006].

Следует отметить, что подверженность CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов инфицированию в значительной мере зависит и от активационного статуса. Так, делящиеся CD4<sup>+</sup> Т-клетки, будучи активированными, высоко перmissive для инфекции, а также способны поддерживать продуктивную вирусную репликацию и распространение вирусных частиц [Schnittman et al., 1990]. Со значительно меньшей эффективностью ВИЧ проникает в покоящиеся CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. При этом его размножение ограничено [Stevenson, 2003].

### CD4<sup>+</sup> Т-клетки эффекторной памяти

CD4<sup>+</sup> Т-клетки эффекторной памяти – основные мишени ВИЧ – являются долгоживущими лимфоцитами [Imamichi et al., 2014]. Они могут находиться как в лимфоидных, так и в нелимфоидных тканях организма [Sallusto et al., 1999]. Большинство этих клеток расположено в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [Schiefeldecker et al., 1992]. При этом из-за постоянного воздействия пищевых и бактериальных антигенов значительная часть Т-лимфоцитов ЖКТ находится в активированном состоянии [Schiefeldecker et al., 1992]. Так, в *lamina propria* доля активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти значительно больше, чем в периферической крови или лимфатических узлах [Veazey et al., 1997], что делает кишечник предпочтительным местом для первичного развития инфекции. Возможно поэтому в первые дни болезни из слизистых исчезают 30–60% CD4<sup>+</sup> Т-клеток эффекторной памяти [Mattapallil et al., 2005]. Опустошение иммунной системы кишечника приводит к нарушению целостности кишечного барьера и неконтролируемому поступлению в кровоток бактерий и их продуктов (микробная транслокация), которые, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, провоцируют развитие хронической иммунной активации [Li et al., 2008].

При неконтролируемом течении ВИЧ-инфекции CD4<sup>+</sup> Т-клетки эффекторной памяти исчезают не только из слизистых, но и из крови больных

[Shmagel et al., 2014]. В начале инфекционного процесса снижение общего числа периферических  $CD4^+$  Т-лимфоцитов совпадает с уменьшением доли циркулирующих клеток, относящихся к субпопуляции эффекторной памяти [Pastor et al., 2017]. По мере развития заболевания доля этих лимфоцитов на периферии, напротив, увеличивается, так как всё больше  $CD4^+$  Т-клеток вовлекается в борьбу с инфекцией. Введение антиретровирусной терапии и подавление вирусной нагрузки ВИЧ способствует увеличению общего количества периферических  $CD4^+$  Т-лимфоцитов и нормализации процентного содержания клеток эффекторной памяти в крови хронически инфицированных больных [Breton et al., 2013]. Динамичность размера субпопуляции  $CD4^+$  Т-клеток эффекторной памяти обеспечивается постоянным поступлением новых лимфоцитов из пула клеток-предшественников [Okoye et al., 2007]. Благодаря интенсивной пролиферации и дифференцировке последних число  $CD4^+$  Т-клеток эффекторной памяти в крови ВИЧ-инфицированных больных долгое время поддерживается на уровне, близком к таковому у здоровых людей [Rallon et al., 2013].

### **$CD4^+$ Т-клетки центральной памяти**

Как было отмечено выше, при попадании в организм ВИЧ, в первую очередь, поражает и разрушает пул  $CD4^+CCR5^+$  Т-клеток эффекторной памяти, лишь незначительно затрагивая другие субпопуляции  $CD4^+$  Т-лимфоцитов [Mattapallil et al., 2005]. Это провоцирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников для восстановления утраченных элементов [Okoye et al., 2007]. Ранее считалось, что регенерация происходит за счет наивных Т-лимфоцитов и клеток центральной памяти [Gattinoni et al., 2011]. Однако позже было показано, что наивные лимфоциты играют далеко не первостепенную роль в поддержании пула  $CD4^+$  Т-клеток при ВИЧ-инфекции. Так, у макак-резус СПИД может развиваться вне зависимости от числа наивных  $CD4^+$  Т-лимфоцитов [Okoye et al., 2007]. При этом у тимэктомированных обезьян  $CD4^+$  Т-клетки центральной памяти способны поддерживать численность как собственной субпопуляции, так и пула лимфоцитов эффекторной памяти [Okoye et al., 2012]. Таким образом, при ВИЧ-инфекции основным источником  $CD4^+$  Т-клеток эффекторной памяти являются Т-лимфоциты центральной памяти.

В процессе естественного развития ВИЧ-инфекции происходит постепенное опустошение пула  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти. В исследованиях, проведенных на приматах, было показано, что у животных, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, низкая численность  $CD4^+$  Т-лимфоцитов центральной памяти приводит к

быстрому развитию СПИД [Okoye et al., 2007]. Назначение АРТ способствует увеличению доли этих клеток, однако не приводит к полному восстановлению их абсолютного количества [Rallon et al., 2013]. Было отмечено, что у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ, численность  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти прямо коррелирует с числом периферических  $CD4^+$  Т-лимфоцитов [Rallon et al., 2013]. Другими словами, эффективное восстановление иммунной системы при проведении лечения определяется относительно большим количеством  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти. А дефицит этих лимфоцитов может препятствовать увеличению числа периферических  $CD4^+$  Т-клеток и способствовать сохранению иммунодефицитного состояния даже на фоне терапии. Таким образом, в хроническую стадию ВИЧ-инфекции  $CD4^+$  Т-клетки центральной памяти играют важную роль в поддержании работоспособности иммунной системы.

Медленное нарушение гомеостаза  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти при ВИЧ-инфекции наталкивает на мысль о существовании внешних или внутренних факторов, ограничивающих способность лимфоцитов к самовосстановлению и дифференцировке в другие субпопуляции. Под влиянием этих сил происходит постепенное сокращение размера пула  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти, что, со временем, делает его слишком маленьким для поддержания компетентности иммунной системы. Одним из таких факторов может являться хроническое воспаление, вызванное ВИЧ-инфекцией. Воспалительный процесс провоцирует фиброзирование лимфоидных тканей, разрушает микроструктуру вторичных лимфоидных органов [Zeng, Naase, Schacker, 2012] и ограничивает доступ  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти к цитокинам и факторам роста, необходимым для выживания [Okoye et al., 2007]. Также с течением ВИЧ-инфекции  $CD4^+$  Т-клетки центральной памяти могут подвергаться репликативному старению из-за укорочения теломер и угнетения активности теломеразы [Franzese et al., 2007]. Такие «постаревшие» лимфоциты теряют способность поддерживать должный уровень деления.

При неконтролируемом развитии ВИЧ-инфекции продолжительное воздействие факторов, ограничивающих функциональную активность  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти, приводит к уменьшению регенеративного потенциала всего пула  $CD4^+$  Т-лимфоцитов [Okoye, Picker, 2013]. При этом разрушительные эффекты могут быть ограничены применением АРТ. Было показано, что раннее назначение терапии, сохраняющей пул  $CD4^+$  Т-клеток центральной памяти в начале инфекции, способствует лучшему восстановлению иммунной системы на фоне лечения. Однако не стоит забывать,

что CD4<sup>+</sup> Т-клетки центральной памяти – это источник клеток эффекторной памяти [Gattinoni et al., 2011] – основных мишеней ВИЧ. Пул латентно инфицированных, долгоживущих CD4<sup>+</sup> Т-клеток центральной памяти является основным препятствием на пути к полной эрадикации вируса [Chomont et al., 2009].

### Наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты

Когда разрушительное влияние ВИЧ приводит к уменьшению количества CD4<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup> Т-клеток, вирус может приобрести CXCR4-тропизм и инфицировать наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты [Ribeiro et al., 2006]. Это приводит к значительным изменениям в субпопуляционном составе CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Было показано, что в периферической крови и лимфатических узлах ВИЧ-позитивных больных происходит выраженное (более чем в 3 раза) снижение количества наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток [Douek et al., 1998]. Исследователи выделяют ряд факторов, обуславливающих этот процесс. Во-первых, ВИЧ-инфекция характеризуется угнетением продуктивной функции тимуса [Douek et al., 1998], что значительно снижает количество поступающих на периферию недавних тимических мигрантов – наименее дифференцированных наивных Т-клеток. Во-вторых, инфекционный процесс приводит к увеличению уровня иммунной активации [Hazenbergh et al., 2000] и дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в клетки других субпопуляций [Di Mascio et al., 2006]. В-третьих, наивные Т-лимфоциты могут быть напрямую инфицированы ВИЧ [Zamarchi et al., 2002], что увеличивает вероятность их смерти. Ситуация отягощается отложением коллагена в паракортикальных Т-клеточных зонах лимфоидной ткани. Плотные фиброзированные участки ограничивают доступ наивных Т-клеток к цитокинам, факторам роста и сигналам, необходимым для выживания и пролиферации [Schacker et al., 2002].

ВИЧ-инфекция характеризуется не только опустошением пула наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. На фоне прогрессирования заболевания также нарушается функциональная активность клеток, оставшихся в составе наивной субпопуляции. Так, наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с клетками, полученными от здоровых людей, неэффективно пролиферируют в ответ на стимуляцию цитокинами (например, IL-7). Исследователи [Rethi et al., 2005] связывают это со снижением уровня экспрессии цитокиновых рецепторов, таких как CD127 (IL-7R), на поверхности наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток ВИЧ-позитивных больных. Кроме того, наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки инфицированных людей по сравнению с лимфоцитами здоровых доноров хуже пролиферируют после стимуляции через Т-клеточный рецептор [Bazdar,

Sieg, 2007]. При этом добавление стимула от IL-7, усиливающего пролиферативный ответ клеток у людей без признаков ВИЧ-инфекции, не оказывает соответствующего действия на наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты ВИЧ-позитивных лиц [Bazdar, Sieg, 2007]. Также при ВИЧ-инфекции изменяется функциональная активность слабодифференцированных наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток – CD31<sup>+</sup> тимических мигрантов. В норме после получения сигнала через Т-клеточный рецептор эти клетки экспрессируют ко-стимулирующие молекулы CD28 и CD27, однако этого не происходит при ВИЧ-инфекции [Luciano et al., 2007]. И хотя стимулированные зрелые наивные (CD31<sup>-</sup>) Т-лимфоциты индуцируют экспрессию ко-стимулирующих белков, многие клетки оказываются не способны войти в клеточный цикл и начать процесс деления.

В большинстве случаев назначение АРТ способствует постепенному увеличению общего числа наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [Douek et al., 1998]. При этом высокая численность наивных Т-клеток в момент начала лечения ассоциирована с успешным восстановлением иммунной системы на фоне терапии [Schacker et al., 2010]. Следует отметить, что позднее назначение АРТ взрослым людям снижает шансы на полное восстановление количества наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов даже при продолжительном лечении [Vrisekoop et al., 2008]. Дефицит наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, характеризующихся большим разнообразием антигенраспознающих рецепторов, может привести к неблагоприятным последствиям: снижению возможности развития иммунного ответа на антигены, с которыми организм прежде не встречался [Roederer et al., 1995]. Особенно важным это становится ввиду высокой мутагенности ВИЧ, который постоянно образует модифицированные штаммы в организме зараженного [Abram et al., 2010]. Снижение числа наивных Т-клеток приводит к уменьшению давления на вирус со стороны иммунной системы, что ускоряет прогрессирование заболевания в фазу СПИД [Pacheco et al., 2009].

### Стволовые CD4<sup>+</sup> Т-клетки памяти

Наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, клетки центральной памяти и лимфоциты эффекторной памяти – основные, но не единственные субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, участвующие в патогенезе ВИЧ-инфекции. Еще одной группой CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, пермиссивных в отношении вируса, являются стволовые Т-клетки памяти. Эти лимфоциты способны дифференцироваться и восстанавливать полное разнообразие субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-клеток [Oliveira et al., 2015]. У человека стволовые Т-клетки памяти составляют 2–3% циркулирующих CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Стволовые CD4<sup>+</sup> Т-клетки памяти являются фенотипически наивными

лимфоцитами, экспрессирующими некоторые маркеры, характерные для более зрелых субпопуляций (CD95, CXCR3, IL-2R $\beta$ , CD58 и CD11a) [Gattinoni et al., 2011].

Стволовые CD4<sup>+</sup> Т-клетки памяти могут играть неоднозначную роль в развитии ВИЧ-инфекции. Так, у больных, находящихся в хронической стадии заболевания, была отмечена негативная корреляционная зависимость между численностью циркулирующих стволовых Т-клеток памяти и тяжестью болезни [Ribeiro et al., 2014]. Другими словами, большое количество стволовых Т-клеток памяти, способных дифференцироваться в клетки-эффекторы, ассоциировано с более медленным развитием СПИД. Однако стволовые CD4<sup>+</sup> Т-клетки памяти могут оказывать и негативный эффект на течение инфекционного процесса. Не следует забывать, что они являются долгоживущими CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, перmissивными в отношении ВИЧ [Buzon et al., 2014]. Пул стволовых Т-клеток памяти может служить небольшим, но стабильным и самостоятельно пополняющимся резервуаром ВИЧ, поддерживающим персистенцию вируса [Buzon et al., 2014]. Было показано, что высокий уровень зараженности стволовых CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти ассоциирован с развитием СПИД, что подтверждено экспериментами на животных [Cartwright et al., 2014; Klatt et al., 2014]. С другой стороны, низкое количество вирионов в стволовых CD4<sup>+</sup> Т-клетках памяти обнаруживают у ВИЧ-инфицированных не прогрессирующих [Klatt et al., 2014], длительное время не проявляющих признаков болезни, а также у дымчатых мангобеев [Calascibetta et al., 2016] – природных носителей вируса, не страдающих от СПИД. Эти факты подчеркивают важнейшую роль стволовых CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти в поддержании иммунитета против инфекционных заболеваний: здоровые клетки замедляют развитие СПИД и, наоборот, нарушение гомеостаза стволовых CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов памяти приводит к ускорению патогенеза лентивирусной инфекции.

## Заключение

При ВИЧ-инфекции степень пораженности иммунной системы оценивают по снижению абсолютного количества периферических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [Klatzmann et al., 1984]. Вместе с тем, следует учитывать, что пул этих клеток является неоднородным и состоит из нескольких субпопуляций, отличающихся по степени зрелости, фенотипу, выполняемым функциям, перmissивности в отношении ВИЧ и роли в поддержании иммунной системы. Среди основных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, принимающих участие в патогенезе ВИЧ-инфекции, особенно важными являются Т-клетки эффекторной памяти, Т-лимфоциты центральной памяти, стволовые Т-клетки памяти и

наивные Т-лимфоциты [Groot et al., 2006]. Определение их содержания в крови наряду с исследованием абсолютного количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов позволяет судить о скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции и делать прогнозы эффективности восстановления иммунной системы при назначении АРТ [Schacker et al., 2010; Okoye, Picker, 2013].

Все CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, вне зависимости от субпопуляционной принадлежности, могут быть вовлечены в патогенез ВИЧ-инфекции. В процессе развития заболевания заражение этих клеток происходит не одновременно, а постепенно: субпопуляция за субпопуляцией. Так, в острую фазу ВИЧ-инфекции вирус поражает преимущественно иммуноциты кишечника, большинство которых представлено CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами эффекторной памяти [Schieferdecker et al., 1992]. Массовая гибель этих клеток запускает гомеостатические механизмы: активацию, пролиферацию и дифференцировку CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов центральной памяти [Okoye et al., 2007]. При продолжительном течении заболевания клетки центральной памяти истощаются, а их число снижается [Okoye et al., 2007]. На фоне дефицита клеток-мишеней ВИЧ инфицирует менее зрелые Т-лимфоциты: тимоциты, наивные клетки и стволовые Т-лимфоциты памяти [Ribeiro et al., 2006].

Назначение антиретровирусной терапии подавляет репликацию ВИЧ, снижает уровень системного воспаления и способствует увеличению количества периферических CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Однако у ВИЧ-инфицированных больных, принимающих АРТ, содержание наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток центральной памяти редко возвращается к значениям, характерным для здоровых людей [Rallon et al., 2013]. Со временем в крови ВИЧ-инфицированных пациентов накапливаются CD4<sup>+</sup> Т-клетки эффекторной памяти, что характерно для стареющего организма [Moro-Garcia, Alonso-Arias, Lopez-Larrea, 2013]. Поэтому некоторые исследователи [Appay, Kelleher, 2016] рассматривают изменение субпопуляционного состава CD4<sup>+</sup> Т-клеток при ВИЧ-инфекции как ускоренное старение иммунной системы.

Следует отметить, что CD4<sup>+</sup> Т-клетки обладают большой пластичностью и способны дифференцироваться в лимфоциты с разнообразными функциями и свойствами [Zhou, Chong, Littman, 2009]. По способности клеток продуцировать те или иные цитокины среди CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов выделяют Th1 и Th2 субпопуляции [Abbas, Murphy, Sher, 1996], регуляторные Т-клетки [Sakaguchi et al., 1995], Th17 клетки [Harrington et al., 2005], праймированные Т-клеточные прекурсоры [Wang, Mosmann, 2001], Th9 и Th22 лимфоциты [Veldhoen et al., 2008; Trifari et al., 2009], фолли-

кулярные хелперные клетки [Schaerli et al., 2000] и др. Лимфоциты каждой субпопуляции вносят свой собственный, зачастую кардинально противоположный, вклад в развитие ВИЧ-инфекции. При этом клетки каждой из «функциональных» субпопуляций могут принадлежать как к наивным Т-лимфоцитам, так и входить в состав пулов различных CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти. Известно, что ВИЧ-инфекция влияет не только на субпопуляции, отличающиеся степенью зрелости клеток, но и на разнообразие CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, выполняющих различные функции. Совмещение двух подходов к определению субпопуляционного состава Т-клеток при ВИЧ-инфекции является задачей, которую еще предстоит решить.

### Библиографический список

- Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes // *Nature*. 1996. Vol. 383. P. 787–793.
- Abram M.E. et al. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. P. 9864–9878.
- Appay V., Kelleher A.D. Immune activation and immune aging in HIV infection // *Curr Opin HIV AIDS*. 2016. Vol. 11. P. 242–249.
- Barre-Sinoussi F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Science*. 1983. Vol. 220. P. 868–871.
- Bazdar D.A., Sieg S.F., Interleukin-7 enhances proliferation responses to T-cell receptor stimulation in naive CD4<sup>+</sup> T cells from human immunodeficiency virus-infected persons // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 12670–12674.
- Breton G. et al. Programmed death-1 is a marker for abnormal distribution of naive/memory T cell subsets in HIV-1 infection // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191. P. 2194–2204.
- Buzon M.J. et al. HIV-1 persistence in CD4<sup>+</sup> T cells with stem cell-like properties // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20. P. 139–142.
- Calascibetta F. et al. Antiretroviral Therapy in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Sooty Mangabeys: Implications for AIDS Pathogenesis // *J. Virol.* 2016. Vol. 90. P. 7541–7551.
- Cartwright E.K. et al. Divergent CD4<sup>+</sup> T memory stem cell dynamics in pathogenic and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192. P. 4666–4673.
- Case K. Nomenclature: human immunodeficiency virus // *Ann. Intern. Med.* 1986. Vol. 105. P. 133.
- Centers for Disease C. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1981a. Vol. 30. P. 305–308.
- Centers for Disease C. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1981b. Vol. 30. P. 250–252.
- Centers for Disease C. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1982. Vol. 31. P. 507–508, 513–514.
- Chomont N. et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. P. 893–900.
- Deng H. et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 // *Nature*. 1996. Vol. 381. P. 661–666.
- Di Mascio M. et al. Naive T-cell dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection: effects of highly active antiretroviral therapy provide insights into the mechanisms of naive T-cell depletion // *J. Virol.* 2006. Vol. 80. P. 2665–2674.
- Douek D.C. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection // *Nature*. 1998. Vol. 396. P. 690–695.
- Franzese O. et al. Telomerase activity, hTERT expression, and phosphorylation are downregulated in CD4(+) T lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) // *J. Med. Virol.* 2007. Vol. 79. P. 639–646.
- Gallo R.C. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Science*. 1983. Vol. 220. P. 865–867.
- Gange R.W., Jones E.W. Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: an appraisal // *Clin. Exp. Dermatol.* 1978. Vol. 3. P. 135–146.
- Gattinoni L. et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. P. 1290–1297.
- Groot F. et al. Differential susceptibility of naive, central memory and effector memory T cells to dendritic cell-mediated HIV-1 transmission // *Retrovirology*. 2006. Vol. 3. P. 52.
- Harrington L.E. et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages // *Nat. Immunol.* 2005. Vol. 6. P. 1123–1132.
- Haverkos H.W., Curran J.W. The Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1982. Vol. 32. P. 330–339.
- Hazenberg M.D. et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 1036–1042.
- Hersh E.M. et al. Leukocyte subset analysis and related immunological findings in acquired immunodeficiency disease syndrome (AIDS) and malignancies // *Diagn. Immunol.* 1983. Vol. 1. P. 168–173.

- Imamichi H.* et al. Lifespan of effector memory CD4<sup>+</sup> T cells determined by replication-incompetent integrated HIV-1 provirus // *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 1091–1099.
- Klatt N.R.* et al. Limited HIV infection of central memory and stem cell memory CD4<sup>+</sup> T cells is associated with lack of progression in viremic individuals // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10. P. e1004345.
- Klatzmann D.* et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes // *Science*. 1984. Vol. 225. P. 59–63.
- Li Q.* et al. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 420–429.
- Luciano A.A.* et al. Impaired induction of CD27 and CD28 predicts naïve CD4 T cell proliferation defects in HIV disease // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 3543–3549.
- Mattapallil J.J.* et al. Massive infection and loss of memory CD4<sup>+</sup> T cells in multiple tissues during acute SIV infection // *Nature*. 2005. Vol. 434. P. 1093–1097.
- Moro-Garcia M.A., Alonso-Arias R., Lopez-Larrea C.* When Aging Reaches CD4<sup>+</sup> T-Cells: Phenotypic and Functional Changes // *Front Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 107.
- Okoye A.* et al. Progressive CD4<sup>+</sup> central memory T cell decline results in CD4<sup>+</sup> effector memory insufficiency and overt disease in chronic SIV infection // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. P. 2171–2185.
- Okoye A.A., Picker L.J.* CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 254. P. 54–64.
- Okoye A.A.* et al. Naïve T cells are dispensable for memory CD4<sup>+</sup> T cell homeostasis in progressive simian immunodeficiency virus infection // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209. P. 641–651.
- Oliveira G.* et al. Tracking genetically engineered lymphocytes long-term reveals the dynamics of T cell immunological memory // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7. P. 317ra198.
- Pacheco Y.M.* et al. Risk factors, CD4 long-term evolution and mortality of HIV-infected patients who persistently maintain low CD4 counts, despite virological response to HAART // *Curr. HIV Res.* 2009. Vol. 7. P. 612–619.
- Pan X.* et al. Restrictions to HIV-1 replication in resting CD4<sup>+</sup> T lymphocytes // *Cell Res.* 2013. Vol. 23. P. 876–885.
- Pastor L.* et al. Dynamics of CD4 and CD8 T-Cell Subsets and Inflammatory Biomarkers during Early and Chronic HIV Infection in Mozambican Adults // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1925.
- Rallon N.* et al. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. Vol. 68. P. 2616–2625.
- Rethi B.* et al. Loss of IL-7R $\alpha$  is associated with CD4 T-cell depletion, high interleukin-7 levels and CD28 down-regulation in HIV infected patients // *AIDS*. 2005. Vol. 19. P. 2077–2086.
- Ribeiro R.M.* et al. Naïve and memory cell turnover as drivers of CCR5-to-CXCR4 tropism switch in human immunodeficiency virus type 1: implications for therapy // *J. Virol.* 2006. Vol. 80. P. 802–809.
- Ribeiro S.P.* et al. The CD8(+) memory stem T cell (T(SCM)) subset is associated with improved prognosis in chronic HIV-1 infection // *J. Virol.* 2014. Vol. 88. P. 13836–13844.
- Roederer M.* et al. CD8 naïve T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 2061–2066.
- Safai B., Good R.A.* Kaposi's sarcoma: a review and recent developments // *CA Cancer. J. Clin.* 1981. Vol. 31. P. 2–12.
- Sakaguchi S.* et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 1151–1164.
- Sallusto F.* et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions // *Nature*. 1999. Vol. 401. P. 708–712.
- Schacker T.W.* et al. Measurement of naïve CD4 cells reliably predicts potential for immune reconstitution in HIV // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010. Vol. 54. P. 59–62.
- Schacker T.W.* et al. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis // *Journal of Clinical Investigation.* 2002. Vol. 110. P. 1133–1139.
- Schaerli P.* et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 1553–1562.
- Schieferdecker H.L.* et al. T cell differentiation antigens on lymphocytes in the human intestinal lamina propria // *J. Immunol.* 1992. Vol. 149. P. 2816–2822.
- Schnittman S.M.* et al. Preferential infection of CD4<sup>+</sup> memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. P. 6058–6062.
- Shmagel K.V.* et al. Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4(+) T cells of HIV-infected patients receiving HAART // *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 2381–2388.
- Stevenson M.* HIV-1 pathogenesis // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 853–860.

- Trifari S. et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells // *Nat. Immunol.* 2009. Vol. 10. P. 864–871.
- Veazey R.S. et al. Characterization of gut-associated lymphoid tissue (GALT) of normal rhesus macaques // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997. Vol. 82. P. 230–242.
- Veldhoen M. et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset // *Nat. Immunol.* 2008. Vol. 9. P. 1341–1346.
- Venzke S., Keppler O.T. Role of macrophages in HIV infection and persistence // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2006. Vol. 2. P. 613–626.
- Vrisekoop N. et al. Restoration of the CD4 T cell compartment after long-term highly active antiretroviral therapy without phenotypical signs of accelerated immunological aging // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. P. 1573–1581.
- Walzer P.D. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features // *Ann. Intern. Med.* 1974. Vol. 80. P. 83–93.
- Wang X., Mosmann T. In vivo priming of CD4 T cells that produce interleukin (IL)-2 but not IL-4 or interferon (IFN)-gamma, and can subsequently differentiate into IL-4- or IFN-gamma-secreting cells // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 194. P. 1069–1080.
- Zamarchi R. et al. Expression and functional activity of CXCR-4 and CCR-5 chemokine receptors in human thymocytes // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. Vol. 127. P. 321–330.
- Zeng M., Haase A.T., Schacker T.W. Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: life or death for T cells // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33. P. 306–314.
- Zhou L., Chong M.M., Littman D.R., Plasticity of CD4<sup>+</sup> T cell lineage differentiation // *Immunity.* 2009. Vol. 30. P. 646–655.
- immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* V. 220 (1983): pp. 868-871.
- Bazdar D.A., Sieg S.F. Interleukin-7 enhances proliferation responses to T-cell receptor stimulation in naive CD4<sup>+</sup> T cells from human immunodeficiency virus-infected persons. *J. Virol.* V. 81 (2007): pp. 12670-12674.
- Breton G., Chomont N., Takata H., Fromentin R., Ahlers J., Filali-Mouhim A., Riou C., Boulassel M.R., Routy J.P., Yassine-Diab B., Sekaly R.P. Programmed death-1 is a marker for abnormal distribution of naive/memory T cell subsets in HIV-1 infection. *J. Immunol.* V. 191 (2013): pp. 2194-2204.
- Buzon M.J., Sun H., Li C., Shaw A., Seiss K., Ouyang Z., Martin-Gayo E., Leng J., Henrich T.J., Li J.Z., Pereyra F., Zurakowski R., Walker B.D., Rosenberg E.S., Yu X.G., Lichterfeld M. HIV-1 persistence in CD4<sup>+</sup> T cells with stem cell-like properties. *Nat. Med.* V. 20 (2014): pp. 139-142.
- Calascibetta F., Micci L., Carnathan D., Lawson B., Vanderford T.H., Bosinger S.E., Easley K., Chahroudi A., Mackel J., Keele B.F., Long S., Lifson J., Paiardini M., Silvestri G. Antiretroviral Therapy in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Sooty Mangabeys: Implications for AIDS Pathogenesis. *J. Virol.* V. 90 (2016): pp. 7541-7551.
- Cartwright E.K., McGary C.S., Cervasi B., Micci L., Lawson B., Elliott S.T., Collman R.G., Bosinger S.E., Paiardini M., Vanderford T.H., Chahroudi A., Silvestri G. Divergent CD4<sup>+</sup> T memory stem cell dynamics in pathogenic and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections. *J. Immunol.* V. 192 (2014): pp. 4666-4673.
- Case K. Nomenclature: human immunodeficiency virus. *Ann. Intern. Med.* V. 105 (1986): p. 133.
- Centers for Disease C., Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* V. 30 (1981a): pp. 305-308.
- Centers for Disease C., Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* V. 30 (1981b): pp. 250-252.
- Centers for Disease C., Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* V. 31 (1982): pp. 507-508, 513-504.
- Chomont N., El-Far M., Ancuta P., Trautmann L., Procopio F.A., Yassine-Diab B., Boucher G., Boulassel M.R., Ghattas G., Brenchley J.M., Schacker T.W., Hill B.J., Douek D.C., Routy J.P., Haddad E.K., Sekaly R.P. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat. Med.* V. 15 (2009): pp. 893-900.
- Deng H., Liu R., Ellmeier W., Choe S., Unutmaz D., Burkhart M., Di Marzio P., Marmon S., Sutton R.E., Hill C.M., Davis C.B., Peiper S.C., Schall T.J., Littman D.R., Landau N.R. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1.

## References

- Nature*. V. 381 (1996): pp. 661-666.
- Di Mascio M., Sereti I., Matthews L.T., Natarajan V., Adelsberger J., Lempicki R., Yoder C., Jones E., Chow C., Metcalf J.A., Sidorov I.A., Dimitrov D.S., Polis M.A., Kovacs J.A. Naive T-cell dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection: effects of highly active antiretroviral therapy provide insights into the mechanisms of naive T-cell depletion. *J. Virol.* V. 80 (2006): pp. 2665-2674.
- Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F., Polis M.A., Haase A.T., Feinberg M.B., Sullivan J.L., Jamieson B.D., Zack J.A., Picker L.J., Koup R.A. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. V. 396 (1998): pp. 690-695.
- Franzese O., Adamo R., Pollicita M., Comandini A., Laudisi A., Perno C.F., Aquaro S., Bonmassar E. Telomerase activity, hTERT expression, and phosphorylation are downregulated in CD4(+) T lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *J. Med. Virol.* V. 79 (2007): pp. 639-646.
- Gallo R.C., Sarin P.S., Gelmann E.P., Robert-Guroff M., Richardson E., Kalyanaraman V.S., Mann D., Sidhu G.D., Stahl R.E., Zolla-Pazner S., Leibowitch J., Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. V. 220 (1983): pp. 865-867.
- Gange R.W., Jones E.W. Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: an appraisal. *Clin. Exp. Dermatol.* V. 3 (1978): pp. 135-146.
- Gattinoni L., Lugli E., Ji Y., Pos Z., Paulos C.M., Quigley M.F., Almeida J.R., Gostick E., Yu Z., Carpenito C., Wang E., Douek D.C., Price D.A., June C.H., Marincola F.M., Roederer M., Restifo N.P. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat. Med.* V. 17 (2011): pp. 1290-1297.
- Groot F., van Capel T.M., Schuitemaker J., Berkhout B., de Jong E.C. Differential susceptibility of naive, central memory and effector memory T cells to dendritic cell-mediated HIV-1 transmission. *Retrovirology*. V. 3 (2006): pp. 52.
- Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* V. 6 (2005): pp. 1123-1132.
- Haverkos H.W., Curran J.W. The Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. V. 32 (1982): pp. 330-339.
- Hazenberg M.D., Otto S.A., Cohen Stuart J.W., Verschuren M.C., Borleffs J.C., Boucher C.A., Coutinho R.A., Lange J.M., Rinke de Wit T.F., Tsegaye A., van Dongen J.J., Hamann D., de Boer R.J., Miedema F. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat. Med.* V. 6 (2000): pp. 1036-1042.
- Hersh E.M., Mansell P.W., Reuben J.M., Rios A., Newell G.R., Goldstein A.L., Lynch K. Leukocyte subset analysis and related immunological findings in acquired immunodeficiency disease syndrome (AIDS) and malignancies. *Diagn. Immunol.* V. 1 (1983): pp. 168-173.
- Imamichi H., Natarajan V., Adelsberger J.W., Rehm C.A., Lempicki R.A., Das B., Hazen A., Imamichi T., Lane H.C. Lifespan of effector memory CD4<sup>+</sup> T cells determined by replication-incompetent integrated HIV-1 provirus. *AIDS*. V. 28 (2014): pp. 1091-1099.
- Klatt N.R., Bosinger S.E., Peck M., Richert-Spuhler L.E., Heigele A., Gile J.P., Patel N., Taaffe J., Julg B., Camerini D., Torti C., Martin J.N., Deeks S.G., Sinclair E., Hecht F.M., Lederman M.M., Paiardini M., Kirchhoff F., Brenchley J.M., Hunt P.W., Silvestri G. Limited HIV infection of central memory and stem cell memory CD4<sup>+</sup> T cells is associated with lack of progression in viremic individuals. *PLoS Pathog.* V. 10 (2014): pp. e1004345.
- Klatzmann D., Barre-Sinoussi F., Nugeyre M.T., Danquet C., Vilmer E., Griscelli C., Brun-Veziret F., Rouzioux C., Gluckman J.C., Chermann J.C. et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. V. 225 (1984): pp. 59-63.
- Li Q., Estes J.D., Duan L., Jessurun J., Pambuccian S., Forster C., Wietgreffe S., Zupancic M., Schacker T., Reilly C., Carlis J.V., Haase A.T. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection. *J. Infect. Dis.* V. 197 (2008): pp. 420-429.
- Luciano A.A., Lederman M.M., Valentin-Torres A., Bazdar D.A., Sieg S.F. Impaired induction of CD27 and CD28 predicts naive CD4 T cell proliferation defects in HIV disease. *J. Immunol.* V. 179 (2007): pp. 3543-3549.
- Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B., Nishimura Y., Martin M., Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4<sup>+</sup> T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. V. 434 (2005): pp. 1093-1097.
- Moro-Garcia M.A., Alonso-Arias R., Lopez-Larrea C. When Aging Reaches CD4<sup>+</sup> T-Cells: Phenotypic and Functional Changes. *Front Immunol.* V. 4 (2013): p. 107.
- Okoye A., Meier-Schellersheim M., Brenchley J.M., Hagen S.I., Walker J.M., Rohankhedkar M., Lum R., Edgar J.B., Planer S.L., Legasse A., Sylwester A.W., Piatak M., Jr., Lifson J.D., Maino V.C., Sodora D.L., Douek D.C., Axthelm M.K., Grossman Z., Picker L.J. Progressive CD4<sup>+</sup>

- central memory T cell decline results in CD4<sup>+</sup> effector memory insufficiency and overt disease in chronic SIV infection. *J. Exp. Med.* V. 204 (2007): pp. 2171-2185.
- Okoye A.A., Picker L.J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol. Rev.* V. 254 (2013): pp. 54-64.
- Okoye A.A., Rohankhedkar M., Abana C., Pattenn A., Reyes M., Pexton C., Lum R., Sylwester A., Planer S.L., Legasse A., Park B.S., Piatak M., Jr., Lifson J.D., Axthelm M.K., Picker L.J. Naive T cells are dispensable for memory CD4<sup>+</sup> T cell homeostasis in progressive simian immunodeficiency virus infection. *J. Exp. Med.* V. 209 (2012): pp. 641-651.
- Oliveira G., Ruggiero E., Stanghellini M.T., Cieri N., D'Agostino M., Fronza R., Lulay C., Dionisio F., Mastaglio S., Greco R., Peccatori J., Aiuti A., Ambrosi A., Biasco L., Bondanza A., Lambiase A., Traversari C., Vago L., von Kalle C., Schmidt M., Bordignon C., Ciceri F., Bonini C. Tracking genetically engineered lymphocytes long-term reveals the dynamics of T cell immunological memory. *Sci. Transl. Med.* V. 7 (2015): pp. 317ra198.
- Pacheco Y.M., Jarrin I., Del Amo J., Moreno S., Iribarren J.A., Viciano P., Parra J., Gomez-Sirvent J.L., Gutierrez F., Blanco J.R., Vidal F., Leal M., Co R.M. Risk factors, CD4 long-term evolution and mortality of HIV-infected patients who persistently maintain low CD4 counts, despite virological response to HAART. *Curr. HIV Res.* V. (2009): 7 pp. 612-619.
- Pan X., Baldauf H.M., Keppler O.T., Fackler O.T. Restrictions to HIV-1 replication in resting CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Cell Res.* V. 23 (2013): pp. 876-885.
- Pastor L., Urrea V., Carrillo J., Parker E., Fuente-Soro L., Jairoce C., Mandomando I., Nanche D., Blanco J. Dynamics of CD4 and CD8 T-Cell Subsets and Inflammatory Biomarkers during Early and Chronic HIV Infection in Mozambican Adults. *Front Immunol.* V. 8 (2017): p. 1925.
- Rallon N., Sempere-Ortells J.M., Soriano V., Benito J.M. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* V. 68 (2013): pp. 2616-2625.
- Rethi B., Fluor C., Atlas A., Krzyzowska M., Mowafi F., Grutzmeier S., De Milito A., Bellocco R., Falk K.I., Rajnavolgyi E., Chiodi F. Loss of IL-7Ralpha is associated with CD4 T-cell depletion, high interleukin-7 levels and CD28 down-regulation in HIV infected patients. *AIDS.* V. 19 (2005): pp. 2077-2086.
- Ribeiro R.M., Hazenberg M.D., Perelson A.S., Davenport M.P. Naive and memory cell turnover as drivers of CCR5-to-CXCR4 tropism switch in human immunodeficiency virus type 1: implications for therapy. *J. Virol.* V. 80 (2006): pp. 802-809.
- Ribeiro S.P., Milush J.M., Cunha-Neto E., Kallas E.G., Kalil J., Somsouk M., Hunt P.W., Deeks S.G., Nixon D.F., SenGupta D. The CD8(+) memory stem T cell (T(SCM)) subset is associated with improved prognosis in chronic HIV-1 infection. *J. Virol.* V. 88 (2014): pp. 13836-13844.
- Roederer M., Dubs J.G., Anderson M.T., Raju P.A., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J. Clin. Invest.* V. 95 (1995): pp. 2061-2066.
- Safai B., Good R.A. Kaposi's sarcoma: a review and recent developments. *CA Cancer. J. Clin.* V. 31 (1981): pp. 2-12.
- Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* V. 155 (1995): pp. 1151-1164.
- Sallusto F., Lenig D., Forster R., Lipp M., Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* V. 401 (1999): pp. 708-712.
- Schacker T.W., Bosch R.J., Bennett K., Pollard R., Robbins G.K., Collier A.C., Gulick R.M., Spritzler J., Mildvan D., Group A.C.T. Measurement of naive CD4 cells reliably predicts potential for immune reconstitution in HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* V. 54 (2010): pp. 59-62.
- Schacker T.W., Nguyen P.L., Beilman G.J., Wolinsky S., Larson M., Reilly C., Haase A.T. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *Journal of Clinical Investigation.* V. 110 (2002): pp. 1133-1139.
- Schaerli P., Willmann K., Lang A.B., Lipp M., Loetscher P., Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J. Exp. Med.* V. 192 (2000): pp. 1553-1562.
- Schieferdecker H.L., Ullrich R., Hirseland H., Zeitl M. T cell differentiation antigens on lymphocytes in the human intestinal lamina propria. *J. Immunol.* V. 149 (1992): pp. 2816-2822.
- Schnittman S.M., Lane H.C., Greenhouse J., Justement J.S., Baseler M., Fauci A.S. Preferential infection of CD4<sup>+</sup> memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* V. 87 (1990): pp. 6058-6062.
- Shmagel K.V., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Chereshev V.A., Anthony D.D., Lederman M.M. Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4(+) T cells of HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* V. 28 (2014): pp. 2381-2388.

- Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat. Med.* V. 9 (2003): pp. 853-860.
- Trifari S., Kaplan C.D., Tran E.H., Crellin N.K., Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat. Immunol.* V. 10 (2009): pp. 864-871.
- Veazey R.S., Rosenzweig M., Shvetz D.E., Pauley D.R., DeMaria M., Chalifoux L.V., Johnson R.P., Lackner A.A. Characterization of gut-associated lymphoid tissue (GALT) of normal rhesus macaques. *Clin. Immunol. Immunopathol.* V. 82 (1997): pp. 230-242.
- Veldhoen M., Uyttenhove C., van Snick J., Helmby H., Westendorf A., Buer J., Martin B., Wilhelm C., Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat. Immunol.* V. 9 (2008): pp. 1341-1346.
- Venzke S., Keppler O.T. Role of macrophages in HIV infection and persistence. *Expert Rev. Clin. Immunol.* V. 2 (2006): pp. 613-626.
- Vrisekoop N., van Gent R., de Boer A.B., Otto S.A., Borleffs J.C., Steingrover R., Prins J.M., Kuijpers T.W., Wolfs T.F., Geelen S.P., Vulto I., Lansdorp P., Tesselaar K., Borghans J.A., Miedema F. Restoration of the CD4 T cell compartment after long-term highly active antiretroviral therapy without phenotypical signs of accelerated immunological aging. *J. Immunol.* V. 181 (2008): pp. 1573-1581.
- Walzer P.D., Perl D.P., Krogstad D.J., Rawson P.G., Schultz M.G. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann. Intern. Med.* V. 80 (1974): pp. 83-93.
- Wang X., Mosmann T. In vivo priming of CD4 T cells that produce interleukin (IL)-2 but not IL-4 or interferon (IFN)-gamma, and can subsequently differentiate into IL-4- or IFN-gamma-secreting cells. *J. Exp. Med.* V. 194 (2001): pp. 1069-1080.
- Zamarchi R., Allavena P., Borsetti A., Stievano L., Tosello V., Marcato N., Esposito G., Roni V., Paganin C., Bianchi G., Titti F., Verani P., Gerosa G., Amadori A. Expression and functional activity of CXCR-4 and CCR-5 chemokine receptors in human thymocytes. *Clin. Exp. Immunol.* V. 127 (2002): pp. 321-330.
- Zeng M., Haase A.T., Schacker T.W. Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: life or death for T cells. *Trends Immunol.* V. 33 (2012): pp. 306-314.
- Zhou L., Chong M.M., Littman D.R. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity.* V. 30 (2009): pp. 646-655.

Поступила в редакцию 03.06.2020

#### Об авторе

Сайдакова Евгения Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии  
ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
**ORCID:** 0000-0002-4342-5362  
614990, Пермь, ул. Букирева, 15;  
radimira@list.ru; (342)2808334

#### About the author

Saidakova Evgeniya Vladimirovna, candidate of biology, associate professor of the microbiology and immunology department  
Perm State University.  
**ORCID:** 0000-0002-4342-5362  
15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990;  
radimira@list.ru; (342)2808334

#### Информация для цитирования:

Сайдакова Е.В. Роль отдельных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2020. Вып. 3. С. 236–246. DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-236-246.

Saidakova E.V. [Role of distinct CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in HIV-infection pathogenesis]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija.* Iss. 3 (2020): pp. 236-246. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2020-3-236-246.



