

ИММУНОЛОГИЯ

Обзорная статья

УДК 571.27

doi: 10.17072/1994-9952-2023-1-95-100.

Роль микробной транслокации в развитии хронической иммунной активации и иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Евгения Владимировна Сайдакова^{1, 2}

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

² Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия, radimira@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4342-5362>

Аннотация. ВИЧ-инфекция – повсеместно встречающееся неизлечимое вирусное заболевание. Основным патогенетическим механизмом развития ВИЧ-инфекции является нарушение работы клеточного звена иммунитета, связанное с неуклонным снижением численности CD4+ Т-лимфоцитов. Формирующееся на фоне болезни иммунодефицитное состояние повышает риск развития злокачественных новообразований, а также вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, ведущих к летальному исходу. Однако, вопреки широко распространенному мнению, у зараженных ВИЧ лиц вирус не является главной причиной развития иммунодефицита. Массовая гибель CD4+ Т-лимфоцитов обусловлена другим феноменом: хронической иммунной активацией. Так, у ВИЧ-позитивных больных большое количество CD4+ Т-лимфоцитов различной специфичности экспрессирует активационные маркеры, секретирует про- и противовоспалительные цитокины, запускает активные фазы клеточного цикла. Вместе с тем, именно бесконтрольная иммунная активация приводит эти клетки к гибели. В настоящем обзоре кратко обсуждаются причины развития хронической иммунной активации у ВИЧ-позитивных больных, в том числе описываются патологии желудочно-кишечного тракта, способствующие выходу бактерий и их продуктов в зоны, находящиеся под надзором иммунной системы. Обсуждаются причины гибели активированных при ВИЧ-инфекции иммунных клеток. Рассматриваются существующие и разрабатываемые подходы к контролю над уровнем хронической иммунной активации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, CD4+ Т-лимфоциты, иммунная активация, микробная транслокация, апоптоз

Для цитирования: Сайдакова Е. В. Роль микробной транслокации в развитии хронической иммунной активации и иммунодефицита при ВИЧ-инфекции // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2023. Вып. 1. С. 95–100. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-95-100>.

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания «Роль метаболизма CD4+ Т-клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии», номер государственной регистрации темы: 121112500044-9.

IMMUNOLOGY

Review article

Role for the microbial translocation in the chronic immune activation and immunodeficiency development during HIV-infection

Evgeniya V. Saidakova^{1, 2}

¹ Perm State University, Perm, Russia

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm Federal Research Center Ural Branch RAS, Perm, Russia, radimira@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4342-5362>

Abstract. HIV-infection is a widespread incurable viral disease. The major pathogenetic mechanism for the development of HIV-infection is a violation of the cellular immunity functioning that is associated with progressive depletion of CD4+ T-lymphocytes. The growing immunodeficiency increases the risk for developing malignancies and lethal viral, bacterial, or fungal infections. However, contrary to the accepted belief, the virus itself is not the main cause for the immunodeficiency progression. The massive CD4+ T-lymphocytes death is due to the phenomenon of chronic immune activation. In HIV-positive individuals, a large number of various CD4+ T-cells express activation markers, secrete pro- and anti-inflammatory cytokines, and induce the active phases of

the cell cycle. Meanwhile, it is uncontrolled activation that leads these cells to death. The present review briefly discusses the reasons for developing chronic immune activation in HIV-positive patients, including pathologies of the gastrointestinal tract that contribute to the translocation of bacteria and their products into areas under the immune system supervision. It also touches the reasons for death of activated cells in HIV-infection setting. Furthermore, it covers the known ways to controlling the chronic immune activation.

Keywords: HIV-infection, CD4+ T-lymphocytes, immune activation, microbial translocation, apoptosis

For citation: Saidakova E. V. [Role for the microbial translocation in the chronic immune activation and immunodeficiency development during HIV-infection]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 1 (2023): pp. 95-100. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-95-100>.

Acknowledgments: the work was carried out within the framework of the State assignment № 121112500044-9.

Введение

Проблема ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности уже 40 лет. По оценкам ЮНЭЙДС с начала пандемии вирусом были заражены более 85 млн чел.; более 40 млн – скончались от болезней, ассоциированных со СПИД. Сегодня ВИЧ-инфекция быстро распространяется среди всех слоев населения: каждый год выявляют до 2 млн новых случаев.

Общеизвестно, что вирус иммунодефицита попадает в организм при использовании нестерильных медицинских инструментов или при незащищенных половых контактах. Проникая в CD4+ Т-лимфоциты, ВИЧ использует и истощает ресурсы этих иммунных клеток для создания собственных копий и заражения здоровых клеток-мишеней. По мере распространения вирусных частиц, количество CD4+ Т-лимфоцитов снижается, что делает человека подверженным развитию бактериальных и грибковых инфекций, онкологических заболеваний. Несмотря на то, что иммунная система понемногу восполняет дефицит CD4+ Т-лимфоцитов, их пул неуклонно сокращается: развивается терминальная стадия ВИЧ-инфекции – СПИД; наступает смерть.

Следует отметить, что вирус не является непосредственным виновником гибели периферических CD4+ Т-лимфоцитов. Так, в хроническую фазу инфекции ВИЧ инфицирована лишь малая доля CD4+ Т-лимфоцитов [Leuge et al., 2020]. При этом заражению подвержены, в основном, активированные CD4+ Т-клетки, склонные к гибели вне зависимости от присутствия ВИЧ [Fromentin, Chomont, 2021]. Более того, у обезьян – природных носителей инфекции – высокая вирусная нагрузка не приводит к развитию глубокого иммунодефицита и СПИД [Palesch et al., 2018]. Очевидно, что основным звеном патогенеза ВИЧ-инфекции является фактор, не имеющий прямого отношения к вирусу.

В настоящей обзорной статье кратко рассматривается вопрос о том, какой феномен является движущей силой развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Обсуждаются причины возникновения этого феномена. Ставится вопрос о мерах, которые могут снизить негативные эффекты ВИЧ-инфекции на численность иммунных клеток у зараженных лиц.

Хроническая иммунная активация

Помимо присутствия вируса, характерной чертой ВИЧ-инфекции является развитие хронической иммунной активации: Т- и В-лимфоциты, несущие на своей поверхности разнообразные по специфичности антигенраспознающие рецепторы, экспрессируют активационные маркеры, интенсивно делятся и вырабатывают провоспалительные цитокины [Hazenbergh et al., 2000; Grossman et al., 2002; He et al., 2021]. Примечательно, что у ВИЧ-позитивных пациентов показатели уровня активации Т-клеток напрямую связаны с риском заболеваемости и смертности [Giorgi et al., 1999; Hunt et al., 2003; Blanco et al., 2021]. При этом оценка индексов иммунной активации позволяет спрогнозировать скорость развития СПИД с точностью, превосходящей результаты анализа числа CD4+ Т-клеток или вирусной нагрузки [Giorgi et al., 1993; Liu et al., 1997]. Показательными являются и наблюдения за развитием болезни у животных. Так, у дымчатых мангобеев – природных носителей вируса иммунодефицита – неконтролируемая инфекция не приводит к резкому увеличению уровня хронической иммунной активации, критическому снижению числа CD4+ Т-лимфоцитов или развитию СПИД [Broussard et al., 2001; Palesch et al., 2018]. Напротив, у макаков-резусов, не являющихся природными носителями, этот же вирус активирует и разрушает иммунную систему [Mattapallil et al., 2005].

Можно сказать, что при ВИЧ-инфекции складывается парадоксальная ситуация. Иммунная активация – процесс, необходимый для деления, т.е. увеличения числа иммунных клеток – приводит к развитию иммунодефицита. Однако данное противоречие мнимое: его решение кроется в механизме защиты от избыточных или неуместных иммунных реакций. Исследования показали, что активация даже одной аутореактивной Т-клетки может привести к клональной экспансии эффекторных лимфоцитов и развитию иммунного ответа против собственных тканей [Milon et al., 1981], а значит нанести существенный ущерб организму. Для предотвращения нежелательных иммунных реакций сигналы, стимулирующие деление,

одновременно запускают программу апоптоза Т-клеток. Без активного подавления этой программы самоуничтожения стимулированные Т-лимфоциты погибают посредством так называемой активационно-индуцированной клеточной смерти [Green, Droin, Pinkoski, 2003]. Действительно, в экспериментах на мышцах установлено, что хроническая стимуляция Т-лимфоцитов приводит к развитию иммунодефицита [Tesselaar et al., 2003]. Представленные данные позволяют утверждать, что хроническая иммунная активация играет ключевую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Причины развития хронической иммунной активации

Долгое время нерешенным оставался вопрос о том, что является пусковым элементом для активации иммунной системы при ВИЧ-инфекции. Как было сказано выше, у ВИЧ-позитивных больных хронической иммунной активации подвержены Т-лимфоциты различной специфичности. Следовательно, стимулирующие их антигены также должны характеризоваться высоким разнообразием. Но антигены ВИЧ слишком малочисленны, чтобы взаимодействовать с широким спектром Т-клеточных рецепторов.

Ответ на вопрос пришел с неожиданной стороны. Было установлено, что вскоре после заражения вирусом иммунодефицита в периферической крови макак-резусов увеличивается содержание различных бактериальных продуктов [Brenchley et al., 2006]. На примере одного из них – липополисахарида (ЛПС) – было показано, что концентрации бактериальных продуктов в крови инфицированных вирусом иммунодефицита животных позитивно коррелируют с показателями иммунной активации: количеством растворимого CD14 и интерферона-альфа в плазме, численностью периферических CD8+CD38+HLA-DR+ Т-лимфоцитов периферической крови. При этом антибиотикотерапия приводила к уменьшению содержания ЛПС в крови, что, по-видимому, было обусловлено снижением количества грамотрицательных бактерий в кишечнике. Авторы пришли к выводу, что у зараженных вирусом иммунодефицита животных и людей клетки врожденного и адаптивного иммунитета активируются в ответ на разнообразные бактериальные паттерны и антигены, поступающие из кишечника.

Массивная транслокация микробных продуктов из кишечника наблюдается у абсолютного большинства ВИЧ-инфицированных больных, что, по-видимому, обусловлено нарушением целостности кишечного барьера. Было установлено, что еще в острую стадию инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита, из *lamina propria* тонкого кишечника макак-резусов исчезает приблизительно 60% CD4+ Т-лимфоцитов [Veazey et al., 1998; Saidakova, 2020], абсолютное большинство которых представлено CCR5+ Т-клетками памяти – основными мишенями ВИЧ [Mehandru et al., 2004; Mattapallil et al., 2005]. Аналогичный процесс наблюдается и у человека. Стремительное опустошение иммунной системы кишечника не отражается на численности или активационном статусе иммунных клеток периферической крови, однако приводит к развитию воспаления в желудочно-кишечном тракте, атрофии ворсинок, апоптозу энтероцитов, гиперплазии крипт, снижению экспрессии белков плотных контактов и увеличению проницаемости эпителия [Dillon, Frank, Wilson, 2016; Mudd, Brenchley, 2016]. Совокупность этих факторов позволяет отдельным микробным продуктам и даже целым бактериям проникать из кишечника в зоны, находящиеся под надзором иммунной системы. Взаимодействуя с иммунными клетками, микробные продукты активируют клетки различной специфичности и запускают развитие хронической иммунной активации.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных лиц хроническая иммунная активация является следствием ответа иммунных клеток на поступающие через поврежденный кишечный барьер разнообразные микробы и их продукты. Активированные CD4+ Т-лимфоциты становятся новыми мишенями ВИЧ или погибают в результате активационно-индуцированного апоптоза, что приводит к постепенному развитию иммунодефицита.

Контроль уровня хронической иммунной активации

Контроль уровня хронической иммунной активации может стать перспективным подходом в лечении ВИЧ-инфицированных больных. Установлено, что применение антиретровирусной терапии подавляет репликацию ВИЧ, снижает вирусную нагрузку и способствует регенерации пула CD4+ Т-лимфоцитов и кишечного барьера. Снижение количества бактериальных продуктов, поступающих из кишечника ВИЧ-инфицированных лиц, подверженных терапии, уменьшает уровень хронической иммунной активации. Еще более значительный позитивный эффект оказывают ранняя диагностика и начало лечения в острую фазу ВИЧ-инфекции [Ndhlovu et al., 2019]. Они предотвращают тяжелое повреждение кишечного барьера и массивную микробную транслокацию, а следовательно, снижают негативный эффект от хронической иммунной активации.

Помимо своевременного назначения антиретровирусной терапии исследователями опробован ряд подходов, предполагающих применение дополнительных лекарственных средств для контроля над хронической иммунной активацией. Было продемонстрировано, что связывание эндотоксинов в кишечнике

при употреблении севеламера и аналогов уменьшает показатели иммунной активации и системного воспаления в исследованиях на животных. Однако этот эффект не был подтвержден в клинических испытаниях на людях (NCT01543958). Попытка подавить воспалительные реакции в кишечнике применением месалазина также не оказала выраженного эффекта на уровень иммунной активации у ВИЧ-инфицированных больных, получающих антиретровирусную терапию (NCT01090102). Еще одна попытка снизить уровень иммунной активации через контроль микробной транслокации посредством применения антибиотика широкого спектра действия (рифаксимин) не дала положительного результата у лиц, инфицированных ВИЧ (NCT01466595). Аналогичный результат был получен при использовании пре- и пробиотиков, призванных восстановить микробный баланс кишечника: уровень иммунной активации у ВИЧ-инфицированных больных, принимавших и не принимавших препараты, не имел статистически значимых отличий (NCT01830595; NCT02706717).

Несмотря на предшествующие неудачи, поиск способов контроля хронической иммунной активации при ВИЧ-инфекции продолжается. Так, в настоящее время проходят исследования роли пищевых добавок – сои (NCT02818283) и цинка (NCT05085834) – в контроле над хронической иммунной активацией, воспалением и риска развитием СПИД-неассоциированных заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц, приверженных антиретровирусной терапии.

Заключение

Вне зависимости от того, каким путем ВИЧ проникает в организм, в течение нескольких дней вирус инфицирует и убивает более половины CD4+ Т-лимфоцитов желудочно-кишечного тракта. Опустошение иммунной системы кишечника приводит к нарушению целостности эпителиального барьера и неконтролируемому поступлению бактерий и их продуктов в зоны, находящиеся под надзором иммунной системы. Воздействуя на иммунные клетки, микробные продукты провоцируют развитие системной иммунной активации: CD4+ Т-лимфоциты различной специфичности запускают программу деления, что приводит либо к пополнению ими пула клеток-мишеней ВИЧ, либо к гибели в результате активационно-индуцированного апоптоза. Продолжительная ВИЧ-инфекция истощает регенеративные ресурсы пула CD4+ Т-лимфоцитов, способствует развитию глубокого иммунодефицита, СПИД и смерти. Контроль уровня иммунной активации обеспечивается своевременным назначением адекватной антиретровирусной терапии и предупреждением повреждения кишечного барьера. Альтернативных подходов к контролю иммунной активации в настоящее время не существует, однако исследования, посвященные их разработке, продолжаются.

Список источников

1. Сайдакова Е.В. Роль отдельных субпопуляций CD4+ 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.
2. Blanco J.R. et al. Impact of HIV infection on aging and immune status // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021. Vol. 19. P. 719–731.
3. Brenchley J.M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nature Medicine.* 2006. Vol. 12. P. 1365–1371.
4. Broussard S.R. et al. Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in naturally infected African green monkeys without inducing immunologic or neurologic disease // *Journal of Virology.* 2001. Vol. 75. P. 2262–2275.
5. Dillon S.M., Frank D.N., Wilson C.C. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two-way street // *AIDS.* 2016. Vol. 30. P. 2737–2751.
6. Fromentin R., Chomont N. HIV persistence in subsets of CD4+ T cells: 50 shades of reservoirs // *Semin Immunol.* 2021. Vol. 51. P. 101438.
7. Giorgi J.V. et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage // *The Journal of Infectious Diseases.* 1999. Vol. 179. P. 859–870.
8. Giorgi J.V. et al. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1993. Vol. 6. P. 904–912.
9. Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells // *Immunol. Rev.* 2003. Vol. 193. P. 70–81.
10. Grossman Z. et al. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? // *Nature Medicine.* 2002. Vol. 8. P. 319–323.
11. Hazenberg M.D. et al. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock // *Nature Immunology.* 2000. Vol. 1. P. 285–289.

12. He Y. et al. Persistent chronic immune activation in HIV/HBV-coinfected patients after antiretroviral therapy // *J. Viral. Hepat.* 2021. Vol. 28. P. 1355–1361.
13. Hunt P.W. et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy // *The Journal of Infectious Diseases.* 2003. Vol. 187. P. 1534–1543.
14. Leyre L. et al. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV infection // *Sci. Transl. Med.* 2020. Vol. 12. P. eaav3491.
15. Liu Z. et al. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1997. Vol. 16. P. 83–92.
16. Mattapallil J.J. et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection // *Nature.* 2005. Vol. 434. P. 1093–1097.
17. Mehandru S. 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.
18. Milon G., et al. A delayed-type hypersensitivity reaction initiated by a single T lymphocyte // *Agents Actions.* 1981. Vol. 11. P. 612–614.
19. Mudd J.C., Brenchley J.M. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression // *The Journal of Infectious Diseases.* 2016. Vol. 214, Suppl. 2. P. S58–66.
20. Ndhlovu Z.M. et al. Augmentation of HIV-specific T cell function by immediate treatment of hyperacute HIV-1 infection // *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11. P. eaau0528.
21. Palesch D. et al. Sooty mangabey genome sequence provides insight into AIDS resistance in a natural SIV host // *Nature.* 2018. Vol. 553. P. 77–81.
22. Tesselaar K. et al. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 49–54.
23. Veazey R.S. et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection // *Science.* 1998. Vol. 280. P. 427–431.

References

1. Saidakova E.V. [Role of Distinct CD4+ 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.
2. Blanco J.R., Negro E., Bernal E., Blanco J. Impact of HIV infection on aging and immune status. *Expert Rev Anti Infect Ther.* V. 19 (2021): pp. 719-731.
3. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine.* V. 12 (2006): pp. 1365-1371.
4. Broussard S.R., Staprans S.I., White R., Whitehead E.M., Feinberg M.B., Allan J.S. Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in naturally infected African green monkeys without inducing immunologic or neurologic disease. *Journal of Virology.* V. 75 (2001): pp. 2262-2275.
5. Dillon S.M., Frank D.N., Wilson C.C. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two-way street. *AIDS.* V. 30 (2016): pp. 2737-2751.
6. Fromentin R., Chomont N. HIV persistence in subsets of CD4+ T cells: 50 shades of reservoirs. *Semin Immunol.* V. 51 (2021): pp. 101438.
7. Giorgi J.V., Hultin L.E., McKeating J.A., Johnson T.D., Owens B., Jacobson L.P., Shih R., Lewis J., Wiley D.J., Phair J.P., Wolinsky S.M., Detels R. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *The Journal of Infectious Diseases.* V. 179 (1999): pp. 859-870.
8. Giorgi J.V., Liu Z., Hultin L.E., Cumberland W.G., Hennessey K., Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* V. 6 (1993): pp. 904-912.
9. Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol Rev.* V. 193 (2003): pp. 70-81.
10. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Sousa A.E., Victorino R.M., Paul W.E. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nature Medicine.* V. 8 (2002): pp. 319-323.
11. Hazenberg M.D., Hamann D., Schuitemaker H., Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nature Immunology.* V. 1 (2000): pp. 285-289.

12. He Y., Cai W., Chen J., Hu F., Li F., Lin W., Li Y., Chen X., Tang X., Li L. Persistent chronic immune activation in HIV/HBV-coinfected patients after antiretroviral therapy. *J. Viral. Hepat.* V. 28 (2021): pp. 1355-1361.
13. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E., Bredt B., Hagos E., Lampiris H., Deeks S.G. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases.* V. 187 (2003): pp. 1534-1543.
14. Leyre L., Kroon E., Vandergeeten C., Sacdalan C., Colby D.J., Buranapraditkun S., Schuetz A., Chomchey N., de Souza M., Bakeman W., Fromentin R., Pinyakorn S., Akapirat S., Trichavaroj R., Chottanapund S., Manasnayakorn S., Rerknimitr R., Wattanaboonyoungcharoen P., Kim J.H., Tovanabutra S., Schacker T.W., O'Connell R., Valcour V.G., Phanuphak P., Robb M.L., Michael N., Trautmann L., Phanuphak N., Ananworanich J., Chomont N. Rv254/Search R.V.S.S.s.g. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV infection. *Sci. Transl. Med.* V. 12 (2020): pp. eaav3491.
15. Liu Z., Cumberland W.G., Hultin L.E., Prince H.E., Detels R., Giorgi J.V. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* V. 16 (1997): pp. 83-92.
16. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B., Nishimura Y., Martin M., Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* V. 434 (2005): pp. 1093-1097.
17. Mehandru S., Poles M.A., Tenner-Racz K., Horowitz A., Hurley A., Hogan C., Boden D., Racz P., Markowitz M. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* V. 200 (2004): pp. 761-770.
18. Milon G., Marchal G., Seman M., Truffa-Bachi P. A delayed-type hypersensitivity reaction initiated by a single T lymphocyte. *Agents Actions.* V. 11 (1981): pp. 612-614.
19. Mudd J.C., Brenchley J.M. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression. *The Journal of Infectious Diseases.* V. 214 Suppl. 2 (2016): pp. S58-66.
20. Ndhlovu Z.M., Kazer S.W., Nkosi T., Ogunshola F., Muema D.M., Anmole G., Swann S.A., Moodley A., Dong K., Reddy T., Brockman M.A., Shalek A.K., Ndung'u T., Walker B.D. Augmentation of HIV-specific T cell function by immediate treatment of hyperacute HIV-1 infection. *Sci. Transl. Med.* V. 11 (2019): pp. eaau0528.
21. Palesch D., Bosinger S.E., Tharp G.K., Vanderford T.H., Paiardini M., Chahroudi A., Johnson Z.P., Kirchhoff F., Hahn B.H., Norgren R.B., Patel N.B., Sodora D.L., Dawoud R.A., Stewart C.B., Seepo S.M., Harris R.A., Liu Y., Raveendran M., Han Y., English A., Thomas G.W.C., Hahn M.W., Pipes L., Mason C.E., Muzny D.M., Gibbs R.A., Sauter D., Worley K., Rogers J., Silvestri G. Sooty mangabey genome sequence provides insight into AIDS resistance in a natural SIV host. *Nature.* V. 553 (2018): pp. 77-81.
22. Tesselaar K., Arens R., van Schijndel G.M., Baars P.A., van der Valk M.A., Borst J., van Oers M.H., van Lier R.A. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nat. Immunol.* V. 4 (2003): pp. 49-54.
23. Veazey R.S., DeMaria M., Chalifoux L.V., Shvetz D.E., Pauley D.R., Knight H.L., Rosenzweig M., Johnson R.P., Desrosiers R.C., Lackner A.A. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science.* V. 280 (1998): pp. 427-431.

Статья поступила в редакцию 24.11.2022; одобрена после рецензирования 28.12.2022; принята к публикации 22.02.2023.

The article was submitted 24.11.2022; approved after reviewing 28.12.2022; accepted for publication 22.02.2023.

Информация об авторе

Е. В. Сайдакова – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и иммунологии.

Information about the author

E. V. Saidakova – doctor of biology, associate professor, professor of the microbiology and immunology department.