

ISSN 1814-6023 (print)

УДК 612.017.1+575.117.2:[616.98:578.828.6HIV]:578.242

Поступила в редакцию 15.02.2017

Received 15.02.2017

Н. В. Матиевская¹, А. Е. Гончаров², И. О. Токунова¹, Д. Е. Киреев³¹*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*²*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь*³*Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация***ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЭКСПРЕССИИ CCR5, CXCR4 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СПИДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРОПИЗМА ВИРУСА**

Изучены особенности клеточного иммунитета, экспрессии CCR5 и CXCR4 на Т-лимфоцитах крови при формировании СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от тропизма вируса.

Обследуемые были разделены на две группы: 1-я группа – 34 пациента с R5-тропным (R5тр) ВИЧ; 2-я группа – 19 пациентов с не R5-тропным (не R5тр) ВИЧ. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (3 мужчины и 13 женщин, средний возраст $32,5 \pm 15,1$ года). СПИД устанавливали при наличии у пациента 4-й клинической стадии ВИЧ (ВОЗ, 2012) и/или уровня CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Иммунофенотип клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии, используя моноклональные антитела производства Becton Dickenson (США). Тропизм ВИЧ определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Россия), FPR = 20 %.

Установлено, что переключение тропизма ВИЧ ассоциируется с усилением иммуносупрессии в связи со значительным снижением содержания В-лимфоцитов у пациентов без СПИДа и Т-хелперов у пациентов со СПИДом.

У пациентов, инфицированных R5тр ВИЧ, не получающих антиретровирусной терапии, имела место более выраженная экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах, Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах, чем у инфицированных не R5тр ВИЧ.

Развитие СПИДа при инфекции R5тр ВИЧ ассоциировалось со снижением содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активированных Т-хелперов и повышением интенсивности экспрессии HLA-DR на Т-хелперах, а развитие СПИДа при инфекции не R5тр ВИЧ – со снижением экспрессии CXCR4+ на лимфоцитах, CCR5 на Т-хелперах, усилением процессов активации Т-клеточного иммунитета за счет повышения экспрессии HLA-DR на лимфоцитах, Т-лимфоцитах, усиления интенсивности экспрессии HLA-DR на Т-хелперах, увеличения экспрессии HLA-DR CD8+ Т-лимфоцитами, снижения содержания CD4+CD25+ клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тропизм, CCR5, CXCR4, Т-лимфоциты, иммуносупрессия, СПИД, активация иммунитета.

N. V. Matsiyuskaya¹, A. Y. Hancharow², I. O. Tokunova¹, D. E. Kireev³¹*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*²*Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus*³*Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation***CHANGES IN THE CELLULAR IMMUNITY AND THE EXPRESSION OF CCR5, CXCR4 IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE FORMATION OF IMMUNOSUPPRESSION DEPENDING ON THE VIRAL TROPISM**

The aim of the study was to establish the features of the cellular immunity and the expression of CCR5 and CXCR4 by T-lymphocytes of blood during the AIDS development in HIV-infected patients depending on the viral tropism.

The examined patients were divided in two groups: the 1st group – 34 patients infected by R5 tropic HIV; the 2nd group – 19 patients infected by non R5 tropic HIV. The control group consisted of 16 health persons (3 men, 13 females, the average was 32.5 ± 15.1 years). AIDS was established in patients with the 4th stage of HIV infection (WHO, 2012) and/or at the level of CD4+ T-lymphocytes less than 200 cells/mkl. The immunophenotype of cells was detected by the flow cytofluorometry. Monoclonal antibodies “Becton Dickenson” (USA) were used. HIV tropism was detected by “Amplisens HIV-Resist-Seq” reagents (Russia), FPR = 20 %.

The obtained results show that the switching of HIV tropism was associated with immunosuppression enhancement due to a significant decrease of B-lymphocytes in patients without AIDS and T-lymphocytes in patients with AIDS.

Patients infected by R5 HIV without antiretroviral therapy had a significantly higher level of cytotoxic T-lymphocytes in comparison with those infected by non R5 HIV.

The development of AIDS in patients with R5 HIV infection was associated with a significant decrease in T-lymphocytes, T-helpers, activated T-helpers and with an increase in the expression of HLA-DR by T-helpers.

The development of AIDS in patients with non R5 HIV infection was associated with a decrease in the CXCR4 expression by blood lymphocytes, CCR5 expression by T-helpers, enhanced T-cell immunity activation due to a higher expression of HLA-DR by blood lymphocytes and T-lymphocytes, a higher intensity of HLA-DR expression by T-helpers, an increase in the HLA-DR expression by CD8+ lymphocytes, a decrease in the CD4+CD25+ content.

Keywords: HIV infection, tropism, CCR5, CXCR4, T-lymphocytes, immunosuppression, AIDS, immunity activation.

Введение. Тропизм ВИЧ к Т-лимфоцитам (ТЛ) обеспечивается комплементарностью вариабельных фрагментов петли V3 поверхностного белка вируса к молекуле CD4 Т-клеток хелперов и связыванием с хемокиновыми ко-рецепторами – CCR5 и/или CXCR4. Вирус, использующий CCR5 ко-рецептор, называется R5 тропным (R5тр). Он определяется начиная с самых ранних этапов инфицирования человека ВИЧ. Слияние поверхностного рецептора вируса gp120 с CD4 и одновременно с CCR5 инициирует начальные этапы жизненного цикла вируса в клетках пациента. Отсутствие экспрессии данного ко-рецептора на поверхности клеток, связанное с генетической мутацией CCR5 delta 32, обеспечивает невосприимчивость человека к ВИЧ-инфекции [1]. В связи с этим блокировка данного ко-рецептора легла в основу разработки принципиально новой группы антиретровирусных препаратов – антагонистов CCR5. У некоторых пациентов происходит переключение тропизма ВИЧ в динамике развития ВИЧ-инфекции, что позволяет вирусу использовать для проникновения в клетки ко-рецептор CXCR4. В связи с этим переключение тропизма ВИЧ является одним из наиболее ярких проявлений генетической изменчивости вируса в организме инфицированного пациента [2–4]. Различия в патогенезе ВИЧ-инфекции при разном тропизме вируса связывают с экспрессией хемокиновых рецепторов (ХР) на разных клетках человека, что вовлекает в инфекционный процесс различные пулы иммунокомпетентных клеток [4, 5].

Цель исследования – установить особенности клеточного иммунитета, экспрессии CCR5 и CXCR4 на Т-лимфоцитах крови при формировании СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от тропизма вируса.

Материалы и методы исследования. Изучены показатели клеточного иммунитета в двух группах пациентов: у 34 инфицированных R5тр ВИЧ (1-я группа) и у 19 инфицированных не R5-тропным (не R5тр) ВИЧ (2-я группа). Группу контроля составили 16 здоровых лиц (3 мужчины и 13 женщин, без маркеров парентеральных гепатитов и ВИЧ-инфекции, средний возраст $32,5 \pm 15,1$ года). СПИД устанавливался при наличии у пациента 4-й клинической стадии ВИЧ (ВОЗ, 2012) и/или уровня CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

Иммунофенотип клеток крови определяли методом проточной цитометрии. Исследуемый образец крови в количестве 100 мкл инкубировали с соответствующими моноклональными антителами на протяжении 15 мин при температуре 4 °С. Использовали следующие панели антител: 1) CD4 FITC, клон MEM-241; CD8 PE, клон MEM-31; CD3 PerCP, клон UCST1; HLA-DR APC, клон MEM-12 (ExBio, Чехия); 2) CD3 FITC, клон UCST1; CD16 PE, клон 3G8; CD56 PE, клон LT56; CD45 PerCP, клон MEM-28; CD19 APC, клон LT19 (ExBio, Чехия); 3) CD195 (CCR5) FITC, клон 2D7/CCR5 (BD, США); CD184 (CXCR4) PE, клон 12G5 (BD, США); CD4 PerCP-Cy5.5, клон MEM-241 (ExBio, Чехия); CD25 APC, клон MEM-181 (ExBio, Чехия). Для корректной настройки параметров компенсации готовили single-stained контроли. Лизировали эритроциты раствором хлорида аммония на протяжении 15 мин при температуре 18–25 °С. Затем клетки осаждали путем центрифугирования в течение 5 мин, удаляли супернатант и суспендировали клетки в 300 мкл фосфатного буферного раствора. Учет проводили на проточном цитометре FACSCalibur. В каждом образце подсчитывали не менее $5 \cdot 10^5$ клеток. Данные анализировали при помощи программы Weasel версии 3.2. Рассчитывали относительное (%) и абсолютное содержание (кл/мкл) субпопуляций клеток, а также относительную интенсивность экспрессии молекул клетками, которую выражали в условных единицах флуоресценции (усл. ед.). Тропизм ВИЧ оценивали с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Россия) согласно инструкции производителя, FPR = 20 % [6].

Результаты и их обсуждение. Характеристика пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах наблюдения

Table 1. Characteristic of patients in the study groups of patients

Показатель	Пациенты с R5тр ВИЧ (1-я группа, $n = 34$)	Пациенты с не R5тр ВИЧ (2-я группа, $n = 19$)	p
Возраст, лет	34,1 ± 5,9	33,4 ± 6,3	>0,05*
Стаж ВИЧ-инфекции, лет	4,9	6,6	>0,05*
Мужчины	14 (41,2 %)	10 (52,6 %)	>0,05*
Женщины	20 (58,8 %)	9 (47,4 %)	>0,05*
ПИН	12 (35,2 %)	5 (26,3 %)	>0,05*
1-я клиническая стадия	18 (52,9 %)	8 (42,1 %)	>0,05*
2-я клиническая стадия	4 (11,8 %)	2 (10,6 %)	>0,05*
3-я клиническая стадия	10 (29,5 %)	6 (31,6 %)	>0,05*
4-я клиническая стадия	2 (5,8 %)	3 (15,7 %)	>0,05*
СПИД	10 (29,4 %)	7 (36,8 %)	>0,05*
АРТ	17 (50 %)	7 (36,8 %)	>0,05*

Примечание. * – тест Манна–Уитни; * – тест χ^2 ; ПИН – потребители инъекционных наркотических препаратов; АРТ – антиретровирусная терапия.

Как видно из табл. 1, пациенты в группах не различались по полу, возрасту, путям инфицирования ВИЧ, стадиям ВИЧ-инфекции.

Показатели содержания В-, Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+CD4+ и CD3+CD8+) в группах наблюдения и в контроле представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели содержания В-, Т-лимфоцитов и их субпопуляций в группах наблюдения

Table 2. Indices of the level of В-, Т-lymphocytes and their subpopulations in the study groups

Показатель, медиана (ИКР)	Контроль ($n = 16$)	Пациенты с R5тр ВИЧ (1-я группа, $n = 34$)	Пациенты с не R5тр ВИЧ (2-я группа, $n = 19$)
CD19+ В-клетки, %	8,20 (5,9–11,6)	5,2 (3,7–6,7)*	4,3 (3,3–5,4)*
CD19+ В-клетки, кл/мкл	182,18 (109,4–314,7)	89 (48,6–124)*	73,8 (49,9–91,1)*
CD3+ Т-клетки, %	70,92 (65,6–75,8)	78,4 (68,3–82,3)	78,6 (66,8–89,2)
CD3+ Т-клетки, кл/мкл	1679,51 (1232,5–2197,1)	1261 (1021–1562)*	1187 (859–1954)
CD3+CD4+ Т-хелперы, %	41,54 (37,4–46,7)	22,5 (14,6–28,5)*	21,2 (15,9–29)*
CD3+CD4+ Т-хелперы, кл/мкл	934,38 (653,1–1366,7)	394 (248,7–533)*	335 (132–425)*
CD3+CD8+ Т-цитотоксические лимфоциты, %	24,12 (20,4–28,6)	50,2 (31,6–63)*	51,8 (40,3–63)*
CD3+CD8+ Т-цитотоксические лимфоциты, кл/мкл	551,01 (460,1–685,7)	728,5 (495,5–1007)*	815 (374–1253)
Соотношение CD4/CD8	1,69 (1,3–2,1)	0,45 (0,24–0,72)*	0,36 (0,25–0,51)*

Примечание. * – $p < 0,05$ ($M-U$ test) при сравнении с контролем; ИКР – интерквартильный размах.

Как видно из табл. 2, в группе контроля и в группах пациентов имелись достоверные различия в содержании В-клеток, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а в группах пациентов различия между этими показателями отсутствовали ($p > 0,05$).

Для оценки активации Т-клеточного иммунитета в зависимости от тропизма вируса изучена экспрессия молекул HLA-DR и CD25 на Т-лимфоцитах крови и их субпопуляциях (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, в группах пациентов отсутствовали различия в экспрессии HLA-DR на ТЛ и их субпопуляциях (Т-хелперах и цитотоксических ТЛ). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 1-й группы имела место значительно более выраженная экспрессия HLA-DR на лимфоцитах крови по сравнению с контролем, в то время как во 2-й группе этот показатель был ниже и не отличался от такового в группе контроля. Снижение абсолютного содержания CD4+HLA-DR+ лимфоцитов связано в первую очередь со снижением Т-хелперов в обеих группах ВИЧ-инфицированных при сравнении с контролем. В то же время относительное содержание CD4+ ТЛ, экспрессирующих HLA-DR, от общего количества CD4+ ТЛ в обеих группах ВИЧ-инфицированных пациентов было достоверно выше, чем в контроле, что указывает на более выраженную активацию Т-хелперов при ВИЧ-инфекции по сравнению с контролем.

Таблица 3. Показатели экспрессии HLA-DR и CD25 в группах пациентов
Table 3. Indices of the HLA-DR and CD25 expressions in the study groups of patients

Показатель, медиана (ИКР)	Контроль (n = 16)	Пациенты с R5тр ВИЧ (1-я группа, n = 34)	Пациенты с не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 19)
HLA-DR+ клетки, %	21,20 (18,2–27,5)	46,7 (40,3–56,8)*	37,9 (33,2–47,1)*
HLA-DR+ клетки, кл/мкл	574,96 (315,9–672,7)	849,3 (536,6–1165,5)*	541,1 (345,1–892,8)
CD3+HLA-DR+ активированные Т-клетки, %	8,60 (6,09–13,5)	37,2 (27,8–47,7)*	31,3 (27–36)*
CD3+HLA-DR+ активированные Т-клетки, кл/мкл	176,81 (126,5–267,7)	653,9 (427,2–905,4)*	427,6 (224,8–805,5)*
CD4+ HLA-DR+ активированные Т-хелперы, %	4,95 (3,9–6,05)	4,34 (3,4–5,6)	4,04 (3,2–4,9)
CD4+HLA-DR+ активированные Т-хелперы, кл/мкл	101,46 (81,6–145,6)	65,68 (50,7–115,6)*	54,44 (47,8–72,1)*
Экспрессия HLA-DR Т-хелперами, %	12,8 (8,2–15,7)	26,29 (17,1–30,08)*	18,47 (13,06–31,14)*
Интенсивность экспрессии HLA-DR Т-хелперами, усл. ед.	80,3 (66,6–95)	82,3 (59,8–95)	80,3 (70,8–98,1)
CD8+ HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, %	5,43 (4,4–11,4)	37,1 (25,7–45,9)*	30,2 (24,7–36,2)*
CD8+HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, кл/мкл	114,74 (94,5–225,1)	606,3 (385,2–926,7)*	417,3 (245,7–729,1)*
Экспрессия HLA-DR Т-цитотоксическими клетками, %	30,7 (17,0–38,3)	64,38 (43,5–71,9)*	54,3 (39,2–62,8)*
Интенсивность экспрессии HLA-DR цитотоксическими клетками, усл. ед.	58,2 (47,7–83,4)	65,3 (48,2–96,5)	52 (45,5–57,9)
Т-регуляторные клетки, %	3,5 (3,1–4,8)	1,5 (1,2–2,1)*	1,3 (1,0–1,9)*
Т-регуляторные клетки, кл/мкл	87,8 (58,7–114,7)	31,0 (16,5–44,0)*	22,1 (8,6–34,2)*
Интенсивность экспрессии CD25+ Т-регуляторными клетками, усл. ед.	8,9 (7,8–10,5)	9,2 (8,1–11)	8,5 (7,4–9,4)

Примечание. * – $p < 0,05$ (тест Манна–Уитни) при сравнении с контролем; ИКР – интерквартильный размах.

Учитывая, что антиретровирусная терапия (АРТ) приводит к снижению выраженности экспрессии маркеров активации [7], изучена экспрессия HLA-DR на ТЛ и их субпопуляциях у пациентов, не получающих АРТ. Среди таких пациентов 17, инфицированных R5тр вариантом ВИЧ, и 12, инфицированных не R5тр вариантом (табл. 4).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, при сравнении иммунологических показателей пациентов установлены достоверные различия в абсолютном содержании активированных ТЛ в группах пациентов. При инфицировании R5тр вариантом ВИЧ имела место более выраженная экспрессия маркера активации HLA-DR на лимфоцитах крови, а также большее содержание акти-

Таблица 4. Показатели экспрессии HLA-DR у пациентов, не получающих АРТ, в зависимости от тропизма ВИЧ

Table 4. Indices of the HLA-DR expression in the patients with non R5 HIV depending on the HIV tropism

Показатель, медиана (min–max)	Пациенты с R5тр ВИЧ (1-я группа, n = 17)	Пациенты с не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 12)	p^*
HLA-DR+ клетки, %	53,29 (18,5–70,6)	37,90 (16,9–68,4)	0,03
HLA-DR+ клетки, кл/мкл	1038,14 (324,7–1669,7)	541,18 (215,3–1470,1)	0,02
CD3+HLA-DR+ активированные Т-клетки, %	45,23 (11,7–60,5)	31,31 (7,9–63,8)	0,2
CD3+HLA-DR+ Т-клетки, кл/мкл	713,49 (206,1–1626,5)	427,67 (143,0–1023,8)	0,05
CD4+HLA-DR+ активированные Т-хелперы, %	4,36 (1,2–6,7)	4,04 (1,6–8,5)	0,5
CD4+HLA-DR+ активированные Т-хелперы, кл/мкл	70,03 (18,4–163,6)	54,44 (24,1–153,5)	0,06
Экспрессия HLA-DR Т-хелперами, %	26,3 (8,0–133,7)	18,5 (13,1–31,1)	0,03
Интенсивность экспрессии HLA-DR Т-хелперами, усл. ед.	87,3 (69,8–95,0)	80,3 (70,8–98,1)	0,6
CD8+HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, %	40,79 (11,0–193,8)	30,25 (8,5–60,3)	0,1
CD8+HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, кл/мкл	764,52 (61,6–1655,3)	417,30 (152,3–952,4)	0,03
Интенсивность экспрессии HLA-DR цитотоксическими клетками, усл. ед.	73,6 (48,9–96,5)	52,0 (45,5–78,6)	0,2

Примечание. * – тест Манна–Уитни.

вированных ТЛ (CD3+HLA-DR) и активированных цитотоксических лимфоцитов (CD8+HLA-DR) – эффекторных клеток иммунной системы. Установлен ряд прямых коррелятивных связей (Spearman) показателя FRP с абсолютным содержанием (кл/мкл) следующих показателей: HLA-DRA ($R = 0,5$, $p < 0,006$), CD3+HLA-DRA+ ТЛ ($R = 0,45$, $p < 0,01$), CD4+HLA-DRA+ ТЛ ($R = 0,52$, $p < 0,004$), CD8+HLA-DRA+ ТЛ ($R = 0,51$, $p = 0,005$).

Экспрессия ХР на ТЛ пациентов представлена в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. Показатели экспрессии CXCR4 и CCR5 лимфоцитами периферической крови в группах пациентов

Table 5. Indices of the CXCR4 and CCR5 expressions by peripheral blood lymphocytes in the study groups of patients

Показатель, медиана (ИКР)	Контроль ($n = 16$)	Пациенты с R5тр ВИЧ (1-я группа, $n = 34$)	Пациенты с не R5тр ВИЧ (2-я группа, $n = 19$)
CXCR4+ клетки, %	15,51 (11,9–18,6)	17,7 (11,1–25,9)	14,5 (7,8–25)
CXCR4+ клетки, кл/мкл	345,6(233,9–478,7)	318,1(224,8–449,0)	232(85,9–338,4)
CD4+CXCR4+ Т-хелперы, %	4,15 (3,07–6,07)	7,4 (3,7–12,3)*	4,28 (1,8–14,05)
CD4+CXCR4+ Т-хелперы, кл/мкл	82,42 (58,1–187,5)	127,6 (54,9–191,7)	63,9 (19,3–193,4)
Экспрессия CXCR4 Т-хелперами, %	11,2 (7,7–14,1)	26,5 (14,2–46,6)*	17,1 (1–41,5)
Интенсивность экспрессии CXCR4 Т-хелперами, усл. ед.	12,2 (9,8–14,4)	12,3 (10,3–14,2)	11,0 (8,2–15)
CCR5+ клетки, %	20,67 (17,7–25,6)	28,6 (16,9–36,01)	31,9 (20,9–40,5)*
CCR5+ клетки, кл/мкл	434,47 (376,5–604,8)	469,5 (312–663,9)	490 (317–584)
CD4+CCR5+ Т-хелперы, %	6,11 (5,08–8,1)	3,06 (1,8–3,5)*	2,7 (1,6–4,1)*
CD4+CCR5+ Т-хелперы, кл/мкл	119,25 (98,6–184,4)	53,8 (31,5–71,1)*	44,4 (41,6–97)*
Экспрессия CCR5 Т-хелперами, %	16,6 (10,5–20,2)	13,8 (10,1–20,9)	16,2 (18,6–67,4)
Интенсивность экспрессии CCR5 Т-хелперами, усл. ед.	10,2 (8,8–12,2)	10,5 (8,3–12,2)	9,0 (6,8–12,9)
CD4+CXCR4+CCR5+ Т-хелперы, %	0,24 (0,15–0,45)	0,17 (0,07–0,33)	0,16 (0,01–0,3)
CD4+CXCR4+CCR5+ Т-хелперы, кл/мкл	6,66 (2,3–8,2)	2,9 (1,15–6,04)*	1,59 (0,1–4,6)*

П р и м е ч а н и е. * – $p < 0,05$ (тест Манна–Уитни) при сравнении с контролем; ИКР – интерквартильный размах.

Как видно из табл. 5, не установлено достоверных различий в экспрессии ХР на иммунокомпетентных клетках крови у пациентов двух групп.

У пациентов 1-й группы имела место более выраженная экспрессия CXCR4+ на Т-хелперах (%), а доля CD4+ ТЛ, экспрессирующих CXCR4+, была больше по сравнению с контролем. Содержание Т-хелперов, экспрессирующих CCR5, а также ко-рецепторов CXCR4 и CCR5 в обеих группах было снижено по сравнению с контролем (табл. 5).

Установлено также, что у не получающих АРТ пациентов интенсивность экспрессии CCR5 на Т-хелперах в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й: 10,5 (7,7–12,2) и 8,2 (4,7–13,4) соответственно ($p < 0,0001$).

У пациентов 1-й группы экспрессия CXCR4 имела прямую коррелятивную связь с CD19+ лимфоцитами крови (ЛК) ($R = 0,42$, $p < 0,02$), CD4+ ТЛ ($R = 0,63$, $p < 0,0001$), CD4+CD25+ ТЛ ($R = 0,62$, $p < 0,0001$), обратная корреляция CXCR4 установлена с вирусной нагрузкой ВИЧ ($R = -0,51$, $p < 0,003$), с активированными CD3+HLA-DR+ ТЛ ($R = -0,61$, $p < 0,003$) и с активированными CD8+HLA-DR+ ТЛ ($R = -0,62$, $p < 0,002$).

Экспрессия CCR5 имела прямую связь с содержанием CD8+ ТЛ ($R = 0,78$, $p < 0,0001$), с активированными CD3+HLA-DR+ ТЛ ($R = 0,81$, $p < 0,0001$), с активированными CD8+HLA-DR+ ТЛ ($R = 0,79$, $p < 0,0001$).

У пациентов 2-й группы экспрессия CXCR4 имела прямую коррелятивную связь с активированными CD3+HLA-DR+ ТЛ ($R = 0,64$, $p < 0,03$), CD4+ ТЛ ($R = 0,46$, $p < 0,05$), CD3+ ТЛ ($R = 0,50$, $p < 0,03$), обратная корреляция CXCR4 установлена с интенсивностью экспрессии HLA-DR+ цитотоксическими CD8+ ТЛ ($R = 0,74$, $p < 0,01$), с интенсивностью экспрессии HLA-DR+ CD4+ ТЛ ($R = 0,71$, $p < 0,01$).

Во 2-й группе экспрессия CCR5 имела прямую связь с содержанием CD8+ ТЛ ($R = 0,89$, $p < 0,001$), с активированными CD3+HLA-DR+ ТЛ ($R = 0,93$, $p < 0,0001$), с активированными

CD8+ HLA-DR+ ТЛ ($R = 0,88$, $p < 0,001$), с экспрессией HLA-DR на ЛК ($R = 0,88$, $p < 0,0001$), обратная корреляция CCR5 установлена с CD4+CD25+ ТЛ ($R = -0,57$, $p < 0,01$).

С целью выявления особенностей формирования иммуносупрессии при разном тропизме ВИЧ оценены иммунологические показатели у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия СПИДа.

Установлено, что у пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, при СПИДе абсолютное содержание ТЛ (кл/мкл) снижено ($p = 0,02$) по сравнению с таковым у пациентов без СПИДа: 982 (935–1231) и 1352 (1109–1646), а уровень CD4+ ТМ (кл/мкл) составил 333,1 (126,4–381) и 478 (267–608,3) соответственно ($p = 0,004$), что является закономерным в динамике прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Сравнение показателей экспрессии HLA-DR и CD25 у пациентов с R5тр ВИЧ выявило достоверное снижение при наличии СПИДа Т-хелперов, экспрессирующих HLA-DR (кл/мкл): 40,14 (34,9–50,7) и 87,15 (63,09–119,7) соответственно ($p < 0,05$).

Сравнение показателей экспрессии ХР (CCR5 и CXCR4) на ТЛ и их субпопуляциях у пациентов с R5тр ВИЧ не выявило достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия СПИДа: содержание CCR5+ Т-хелперов (кл/мкл) составило 38,7 (31,3–59,3) и 61 (34,2–72,3) соответственно ($p > 0,05$). Не установлено достоверных различий и в интенсивности экспрессии CCR5 Т-хелперами (СПИД/отсутствие СПИДа): 10,4 (8,8–11,8) и 10,6 (7,4–12,3) соответственно ($p > 0,05$), а также в интенсивности экспрессии CXCR4 Т-хелперами: 12,5 (11,8–14,4) и 12,2 (9,9–14,0) соответственно ($p > 0,05$).

Показатели клеточного иммунитета у пациентов, инфицированных не R5тр вирусом, в зависимости от наличия СПИДа различались как по относительному содержанию Т-хелперов (%): 9 (5,0–20,9) и 26,57 (20,66–31,92) соответственно ($p < 0,05$), так и по абсолютному (кл/мкл): 128 (79–271) и 388 (328,9–560,9) ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (ИСИ) у пациентов со СПИДом был достоверно ниже: 0,3 (0,08–0,4) и 0,44 (0,36–1,01) соответственно, $p < 0,05$.

Установлено, что у пациентов без СПИДа, инфицированных не R5тр ВИЧ, содержание CD19+ ЛК и CD4+ ТЛ было значительно снижено по сравнению с таковым у пациентов без СПИДа, инфицированных R5тр ВИЧ ($p < 0,05$). У пациентов с не R5тр ВИЧ со СПИДом также отмечено более низкое содержание CD4+ ТЛ ($p = 0,05$), чем у инфицированных R5тр ВИЧ. Это указывает на значительно более выраженную иммуносупрессию у пациентов с переключением тропизма вируса как до развития СПИДа, так и на фоне СПИДа.

Показатели экспрессии HLA-DR и CD25 у пациентов с не R5тр ВИЧ в зависимости от наличия СПИДа представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, у пациентов 2-й группы со СПИДом отмечалось значительное усиление интенсивности экспрессии HLA-DR+ на CD4+ ТЛ на фоне существенного снижения абсолютного содержания активированных ТЛ и Т-хелперов. Относительное содержание активированных CD8+ ТЛ в структуре CD8+ ТЛ также значительно превышает таковое у пациентов без СПИДа.

Относительное и абсолютное содержание CD4+CD25+ ТЛ, включая популяцию Т-регуляторных клеток, у пациентов со СПИДом намного ниже, чем у пациентов без СПИДа, несмотря на отсутствие различий в интенсивности экспрессии CD25 на Т-хелперах в группах пациентов.

Показатели экспрессии ХР (CCR5 и CXCR4) у пациентов с не R5тр ВИЧ в зависимости от наличия СПИДа представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, у пациентов 2-й группы при наличии СПИДа установлено значительное снижение экспрессии CXCR4 на ЛК, а также, как и в 1-й группе, снижение содержания CD4+ CCR5+ ТЛ ($p < 0,05$).

Переключение тропизма ВИЧ является одной из важнейших особенностей патогенеза ВИЧ-инфекции. В зависимости от используемого ко-рецептора выделяют три варианта ВИЧ: CCR5(R5)-тропный вирус, использующий ко-рецептор CCR5 во время присоединения к клетке, CCR5 и CXCR4 (R5X4) вирусы с двойным тропизмом, CXCR4(X4)-тропный вирус, который является наиболее редким вариантом [2, 3].

Известно, что R5-тропные вирусы доминируют на стадии первичной инфекции, однако у 50 % пациентов в динамике развития ВИЧ-инфекции происходит смена тропизма ВИЧ с R5 на R5/X4, а затем на X4. У 50 % ВИЧ-инфицированных переключения тропизма вируса не проис-

Таблица 6. Показатели экспрессии HLA-DR и CD25 у пациентов с не R5-тропным ВИЧ в зависимости от наличия СПИДа

Table 6. Indices of the HLA-DR and CD25 expressions in patients with non R5 tropic HIV depending on the AIDS presence

Показатель, медиана (ИКР)	СПИД + не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 7)	Отсутствие СПИДа + не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 12)
HLA-DR+ клетки, %	47,19 (41,84–59,1)*	34,18 (25,02–39,36)
HLA-DR+ клетки, кл/мкл	595,8 (224,7–1213,7)	541,1 (388,87–717,35)
CD3+HLA-DR+ активированные Т-клетки, %	36,08 (33,9–50,6)*	29,9 (17,5–31,3)
CD3+HLA-DR+ активированные Т-клетки, кл/мкл	549,4 (190,1–958,3)	427,67 (297,9–580,2)
CD4+ HLA-DR+ активированные Т-хелперы, %	4,18 (2,79–4,9)	3,83 (3,22–5,34)
CD4+HLA-DR+ активированные Т-хелперы, кл/мкл	37,8 (26,2–51,5)*	62,81 (51,9–84,6)
Экспрессия HLA-DR Т-хелперами, %	25,3 (12,9–47,1)	17,03 (13,06–25,5)
Интенсивность экспрессии HLA-DR Т-хелперами, усл. ед.	116,2 (108,4–132,6)*	76,7 (57,2–83,2)
CD8+ HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, %	35,07 (32,3–49,02)	25,74 (18,4–31,4)
CD8+HLA-DR+ активированные Т-цитотоксические лимфоциты, кл/мкл	525,4 (189,01–897,6)	417,3 (287,38–560,1)
Экспрессия HLA-DR Т-цитотоксическими лимфоцитами, %	62,8 (57,0–70,3)*	46,5 (36,7–56,6)
Интенсивность экспрессии HLA-DR Т-цитотоксическими лимфоцитами, усл. ед.	82,4 (60,5–99,8)	49,3 (45,5–58,7)
Т-регуляторные клетки, %	1,2 (0,34–1,3)*	1,6 (1,1–2,15)
Т-регуляторные клетки, кл/мкл	8,6 (4,76–22,1)*	23,8 (13,9–41,7)
Интенсивность экспрессии CD25+ Т-регуляторными клетками, усл. ед.	8,4 (7,3–9,4)	8,5 (7,6–9,3)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах, тест Манна–Уитни; ИКР – интерквартильный размах.

Таблица 7. Показатели экспрессии CCR5 и CXCR4 на лимфоцитах крови у пациентов с не R5-тропным ВИЧ в зависимости от наличия СПИДа

Table 7. Indices of the CCR5 and CXCR4 expressions by blood lymphocytes of patients with non R5 tropic HIV depending on the AIDS presence

Показатель, медиана (ИКР)	СПИД + не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 7)	Отсутствие СПИДа + не R5тр ВИЧ (2-я группа, n = 12)
CXCR4+ клетки, %	8,57 (4,7–22,1)*	26,54 (15,7–48,28)
CXCR4+ клетки, кл/мкл	153 (52,74–280)	276,8 (152,63–391,74)
CD4+CXCR4+ Т-хелперы, %	3,51 (0,76–8,8)	6,53 (2,67–14,65)
CD4+CXCR4+ Т-хелперы, кл/мкл	19,30 (10,63–157)	121,44 (44,2–199,75)
CCR5+ клетки, %	35,91 (28,43–46,7)	26,73 (13,5–37,83)
CCR5+ клетки, кл/мкл	490 (197,5–727,7)	437,9 (326–583,34)
CD4+CCR5+ Т-хелперы, %	1,62 (0,63–3,8)	3,18 (2,26–5,83)
CD4+CCR5+ Т-хелперы, кл/мкл	18,58 (8,52–32,6)*	55,67 (43,65–85,43)
Экспрессия CCR5 Т-хелперами, %	17,72 (9,68–28,6)	14,65 (9,13–21,7)
CD4+CXCR4+CCR5+ Т-хелперы, %	0,12 (0–0,4)	0,21 (0–0,44)
CD4+CXCR4+CCR5+ Т-хелперы, кл/мкл	1,05 (0–3,2)	2,51 (0–6,98)
Экспрессия CXCR4 Т-хелперами, %	23,18 (13,18–49,2)	23,1 (4,7–46,79)
Интенсивность экспрессии CCR5 Т-хелперами, усл. ед.	9,80 (8,2–16,8)	8,3 (6,8–11,3)
Интенсивность экспрессии CXCR4 Т-хелперами, усл. ед.	11,90 (8–20)	10,35 ((8,2–13,2)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах, тест Манна–Уитни; ИКР – интерквартильный размах.

ходит и вплоть до развития терминальной стадии заболевания доминирующим является CCR5-тропный вариант [2, 3, 8].

Тропизм ВИЧ-1 к хемокиновым рецепторам связывают со структурой вариационного участка белка оболочки – V1–V3. Также известно, что петля V3, гипервариационный участок гена *gpl20*, имеет важное значение в характере иммунного ответа организма и возможности вируса «ускользнуть» от прессинга иммунной системы [4, 5, 8].

Частота и причины переключения тропизма вируса в динамике существования ВИЧ-инфекции окончательно не определены. В то же время установлено, что переключение тропизма позволяет вирусу вовлекать в патологический процесс огромный пул так называемых naïve ТЛ, так как CXCR4 хемокиновые рецепторы экспрессированы практически на всех пулах CD4+ ТЛ. В то же время R5тр ВИЧ инфицирует преимущественно ТЛ памяти и макрофаги – клетки, активно участвующие в иммунных реакциях организма, на поверхности которых представлен CCR5 ко-рецептор [2, 5, 7].

Сравнение показателей клеточного иммунитета у пациентов, инфицированных вирусами разного тропизма без учета наличия СПИДа, не выявило различий в уровне В- и Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических ТЛ. Сравнение этих же показателей у пациентов в зависимости от наличия СПИДа позволило установить более выраженную иммуносупрессию у пациентов с не R5тр ВИЧ как при отсутствии, так и при наличии СПИДа. Таким образом, переключение тропизма вируса происходит на фоне имеющей место иммуносупрессии.

Установлено, что при естественном течении ВИЧ-инфекции, т. е. без получения АРТ, у пациентов с R5тр ВИЧ имела место более активная Т-клеточного иммунитета, что проявилось более интенсивной экспрессией HLA-DR на ТЛ и их субпопуляциях [7].

Данный факт подтверждается наличием прямых коррелятивных связей экспрессии CCR5 на ЛК с содержанием CD8+ ТЛ, активированных CD3+HLA-DR+ ТЛ, активированных CD8+HLA-DR+ ТЛ в обеих группах пациентов.

Прогрессирование ВИЧ-инфекции и формирование СПИДа при инфекции R5тр ВИЧ ассоциировалось со снижением Т-хелперов, экспрессирующих HLA-DR (кл/мкл), что, вероятнее всего, связано с общим снижением Т-хелперов при СПИДе. В то же время установлена значительно более высокая интенсивность экспрессии HLA-DR на Т-хелперах при СПИДе по сравнению с таковой у пациентов без СПИДа, что, вероятно, позволяет нивелировать количественный недостаток активированных Т-хелперов в условиях иммуносупрессии у пациентов, инфицированных R5тр ВИЧ.

При не R5тр ВИЧ-инфекции СПИД ассоциировался со значимо более выраженными изменениями в популяционном составе иммунокомпетентных клеток. Так, при наличии СПИДа установлено усиление процессов активации Т-клеточного иммунитета, что проявилось повышением относительной экспрессии HLA-DR на ЛК, ТЛ и интенсивности экспрессии HLA-DR на Т-хелперах, а также увеличением относительного содержания CD8+ HLA-DR+ ТЛ. Кроме того, в отличие от 1-й группы пациентов, установлено значимое снижение как относительного, так и абсолютного содержания CD4+CD25+ ТЛ – регуляторных Т-хелперов.

Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции неоднозначна. Позитивная роль данных клеток связана с торможением процессов активации иммунитета, со снижением риска развития синдрома реконструкции иммунной системы на фоне восстановления иммунитета, сдерживанием иммунопролиферативных оппортунистических инфекций. В связи с этим снижение данной популяции иммунных клеток в случае возрастания активации иммунной системы при формировании СПИДа может рассматриваться как неблагоприятный фактор в патогенезе ВИЧ-инфекции у пациентов с не R5тр ВИЧ [9, 10].

В целом уровни экспрессии CXCR4 на ЛК в группах пациентов и в контроле не имели различий. Однако установлено существенное повышение экспрессии CXCR4 на CD4+ ТЛ, а также увеличение относительного содержания CXCR4+CD4+ в структуре CD4+ ТЛ у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем, в то время как во 2-й группе данные закономерности не выявлены (см. табл. 5). Показано, что усиление экспрессии CXCR4 на CD4+ ТЛ является предиктором переключения тропизма вируса с R5 на X4-тропный ВИЧ в динамике развития заболевания, что позволяет объяснить данные факты [11, 12]. В обеих группах пациентов установлено снижение содержания CD4+ ТЛ, экспрессирующих CCR5, и CD4+ ТЛ, экспрессирующих оба ко-рецептора (CCR5 и CXCR4), по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В то же время в обеих группах пациентов экспрессия CCR5 имела тенденцию к усилению при прогрессировании ВИЧ-инфекции и формировании СПИДа. Данная особенность может быть связана с усилением процессов активации иммунитета при СПИДе, что подтверждается наличием прямых коррелятивных связей между экспрессией CCR5 на ЛК и содержанием активированных ТЛ и активированных цитотоксических лимфоцитов в обеих группах пациентов.

Во 2-й группе пациентов имело место выраженное снижение экспрессии CXCR4 на ЛК при наличии СПИДа, что, возможно, связано с гибелью иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих данный ХР в результате инфицирования их не R5тр ВИЧ.

Экспрессия CXCR4 имела прямую коррелятивную связь с маркерами иммуносупрессии в обеих группах пациентов – содержанием CD4+ и CD4CD25+ ТЛ. В обеих группах пациентов установлена обратная корреляция CXCR4 с активированными CD3+HLA-DR+ и CD8+HLA-DR+ ТЛ.

Заключение. Переключение тропизма ВИЧ ассоциировалось с усилением иммуносупрессии в связи со значительным снижением содержания В-лимфоцитов у пациентов без СПИДа и Т-хелперов у пациентов со СПИДом, а также у пациентов с не R5тр ВИЧ-инфекцией при сравнении с пациентами, инфицированными R5тр ВИЧ.

У инфицированных R5тр ВИЧ пациентов, не получавших АРТ, имела место более выраженная экспрессия HLA-DR на ТЛ, Т-хелперах и цитотоксических ТЛ, чем у инфицированных не R5тр ВИЧ.

Развитие СПИДа при инфекции R5тр ВИЧ ассоциировалось со значительным снижением содержания ТЛ, Т-хелперов, активированных Т-хелперов и повышением интенсивности экспрессии HLA-DR на Т-хелперах.

Развитие СПИДа при инфекции не R5тр ВИЧ ассоциировалось со значительно более выраженными иммунологическими нарушениями: снижением уровня Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, уменьшением экспрессии CXCR4+ на ЛК, CCR5 на Т-хелперах, усилением процессов активации Т-клеточного иммунитета за счет повышения экспрессии HLA-DR на лимфоцитах, ТЛ, усиления интенсивности экспрессии HLA-DR на Т-хелперах, увеличения экспрессии HLA-DR на CD8+Т-лимфоцитах, снижения содержания регуляторных CD4+CD25+ ТЛ ($p < 0,05$).

При разработке подходов к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать разные механизмы формирования иммуносупрессии в зависимости от тропизма ВИЧ.

Иммунологически обоснованным является создание условий, не допускающих переключения тропизма ВИЧ и снижающих процессы активации иммунной системы при прогрессировании ВИЧ-инфекции.

Список использованных источников

1. Полиморфизм гена *CCR5* и резистентность к инфицированию ВИЧ. Молекулярно-генетическое обследование общественного регистра пуповинной крови / И. А. Пирожков [и др.] // Вестн. гематологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 23–24.
2. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes / C. C. Bleul [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1997. – Vol. 94 – P. 1925–1930.
3. Low Expression of activation and inhibitory molecules on NK cells and CD4+ T cells is associated with viral control / N. A. Taborda [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2015. – Vol. 31 (6). – P. 636–640.
4. CCR5 interaction with HIV-1 env contributes to env-induced depletion of CD4 T cells *in vitro* and *in vivo* // Li-Chung Tsao [et al.] // Retrovirology. – 2016. – Vol. 13. – P. 22.
5. Human immunodeficiency virus type 1 biological variation and coreceptor use: from concept to clinical significance / E. M. Fenyö [et al.] // J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 270, N 6. – P. 520–531.
6. Матиевская, Н. В. Определения тропизма и субтипов ВИЧ по нуклеотидной последовательности петли V3 белка gp120 гена env ВИЧ-1 // Н. В. Матиевская, И. О. Токунова, Д. Е. Киреев // Здоровоохранение. – 2017. – № 1. – С. 4–9.
7. Матиевская, Н. В. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Матиевская. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2013. – 352 с.
8. Клинико-иммунологические и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ-1 / Н. В. Матиевская [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
9. Chevalier, M. F. The split personality of regulatory T cells in HIV infection / M. F. Chevalier, L. Weiss // Blood. – 2013. – Vol. 121, N 1. – P. 29–37.
10. CD25+ FoxP3+ memory CD4 T cells are frequent targets of HIV infection *in vivo* / M. Chachage [et al.] // J. Virol. – 2016. – Vol. 90, N 20. – P. 8954–8967.
11. CXCR4 overexpression during the course of HIV-1 infection correlates with the emergence of X4 strains / Y. L. Lin [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2005. – Vol. 39 (5). – P. 530–536.
12. High CD4(+) T-cell surface CXCR4 density as a risk factor for R5 to X4 switch in the course of HIV-1 infection / Y. L. Lin [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 55 (5). – P. 529–535.

References

1. Pirozhkov I. A., Smolianinov A. B., Chechetkin A. V., Ivogin D. A. Polymorphism of the *CCR5* gene and resistance to HIV infection. Molecular-genetic examination of the public cord blood register. *Vestnik gematologii* [The Bulletin of Hematology], 2015, vol. 11, no. 2, pp. 23–24. (in Russian).
2. Bleul C. C., Wu L., Hoxie J. A., Springer T. A., Mackay C. R. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, vol. 94, pp. 1925–1930.
3. Tabora Natalia A., Hernández Juan C., Lajoie Julie, Juno Jennifer A., Kimani Joshua, Rugeles María T., Fowke Keith R. Low expression of activation and inhibitory molecules on NK cells and CD4+ T cells is associated with viral control. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2015, vol. 31 (6), pp. 636–640. doi:10.1089/aid.2014.0325.
4. Li-Chung Tsao, Haitao Guo, Jerry Jeffrey, James A. Hoxie and Lishan Su CCR5 interaction with HIV-1 env contributes to env-induced depletion of CD4 T cells in vitro and in vivo. *Retrovirology*, 2016, vol. 13, pp. 22. doi 10.1186/s12977-016-0255-z.
5. Fenyö E. M., Esbjörnsson J., Medstrand P., Jansson M. J. Human immunodeficiency virus type 1 biological variation and coreceptor use: from concept to clinical significance. *Internal Medicine Journal*, 2011, vol. 270 (6), pp. 520–531. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02455.x. Epub 2011 Oct. 27.
6. Matievskaja N. V., Tokunova I. O., Kireev D. E. N. V. Detection tropism on and subtypes of HIV on nucleotide sequence of V3 loop protein gp120 env gene of HIV-1. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2017, no. 1, pp. 4–9. (in Russian).
7. Matievskaja N. V. *Co-infection HIV/HCV: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment*. Grodno, Grodnenskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet [Grodno State Medical University], 2013, 352 p. (in Russian).
8. Matievskaja N. V., Kireev D. Y., Dmitrjukova M. Ju., Tikunova I. O., Kondratovich I. A. Clinical, immunological, and epidemiological features of HIV infection depending on the tropism of HIV-1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 52–59. (in Russian).
9. Chevalier M. F., Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 1, pp. 29–37.
10. Chachage M., Pollakis G., Kuffour E. O., Haase K., Bauer A., Nadai Y., Podola L., Clowes P., Schiemann M., Henkel L., Hoffmann D., Joseph S., Bhuju S., Maboko L., Sarfo F. S., Eberhardt K., Hoelscher M. CD25+ FoxP3+ memory CD4 T cells are frequent targets of HIV infection *in vivo*. *Journal of Virology*, 2016, vol. 90, no. 20, pp. 8954–8967. doi:10.1128/JVI.00612-16.
11. Lin Y. L., Portales P., Segondy M., Baillat V., de Boever C. M., Le Moing V., Réant B., Montes B., Clot J., Reynes J., Corbeau P. CXCR4 overexpression during the course of HIV-1 infection correlates with the emergence of X4 strains. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, vol. 39, no. 5, pp. 530–536.
12. Fiser A. L., Vincent T., Brieu N., Lin Y. L., Portalès P., Mettling C., Reynes J., Corbeau P. High CD4(+) T-cell surface CXCR4 density as a risk factor for R5 to X4 switch in the course of HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, vol. 55, no. 5, pp. 529–535. doi:10.1097/QAI.0b013e3181f25bab.

Информация об авторах

Матиевская Наталья Васильевна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: natamati@mail.ru.

Гончаров Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com.

Токунова Ирина Олеговна – соискатель кафедры инфекционных болезней. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь).

Киреев Дмитрий Евгеньевич – канд. биол. наук, науч. сотрудник. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии (ул. Новогиреевская, д. 3а, г. Москва, 111123, Российская Федерация).

Для цитирования

Изменение показателей клеточного иммунитета и экспрессии CCR5, CXCR4 у ВИЧ-инфицированных пациентов при формировании СПИДа в зависимости от тропизма вируса / Н. В. Матиевская [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 2. – С. 61–70.

Information about the authors

Matsiyenskaya Natallia Vasileuna – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: natamati@mail.ru.

Hancharou Andrei Yauhenavich – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus).

Takunova Iryna Alehauna – Applicant of the Department of Infectious Diseases. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus).

Kireev Dmitriy Evgenevich – Ph. D. (Biol.), Researcher. Central Research Institute for Epidemiology (3a, Novogireevskaya Str., 111123, Moscow, Russian Federation).

For citation

Matsiyenskaya N. V., Hancharou A. Y., Tokunova I. O., Kireev D. E. Changes in the cellular immunity and the expression of CCR5, CXCR4 in HIV-infected patients in the formation of immunosuppression depending on the viral tropism. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series], 2017, no. 2, pp. 61–70.