

О. Л. Тумаш, Д. Р. Петренев, С. В. Жаворонок

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD95 НА ЛИМФОЦИТАХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены результаты собственных исследований по изучению уровня экспрессии Fas/Apo-1 (CD-95+)-антигена на лимфоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания и при разном варианте течения ВИЧ-инфекции (у больных СПИДом и в группе LTNP) и прогностическое значение экспрессии CD95+ при различном варианте течения ВИЧ-инфекции. Для решения поставленных задач в работе были использованы данные клинико-иммунологических исследований 59 ВИЧ-инфицированных больных.

Увеличение экспрессии CD95+ на лимфоцитах зависит от уровня иммуносупрессии, нарастает по мере увеличения уровня вирусемии и прогрессирования ВИЧ-инфекции. На фоне АРТ происходит улучшение показателей апоптоза при ВИЧ-инфекции; как для CD4+ лимфоцитов, так и в большей степени для CD8+лимфоцитов. Больные с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (СПИДом) имеют большую степень апоптоза по сравнению с больными-непрогрессорами

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, Fas/Apo-1 (CD-95+) антиген, CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов.

O. L. Tumash, D. R. Petrenyov, S. V. Javoronok

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXPRESSION OF CD95 ON LYMPHOCYTES IN DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF HIV INFECTION

The results of research to study the expression levels of Fas/Apo-1 (CD-95+) antigen on lymphocytes of HIV infected patients at various stages of disease, and different embodiment, the course of HIV infection (AIDS patients in group LTNP) and prognostic the value of the expression of CD95+ in different variants of the course of HIV infection. To solve the problems in the study used data of clinical and immunological studies 59 HIV-infected patients.

Increased expression of CD95+ lymphocytes depends on the level of immunosuppression increases with the level of viremia and disease progression. On the background of ART is improvement of apoptosis in HIV infection, both CD4 + lymphocytes, and to a greater extent in CD8 + lymphocytes. Patients with advanced HIV infection (AIDS) have a greater degree of apoptosis compared with patient-nonprogressors.

**Key words:** HIV infections, Fas/Apo-1 (CD-95+) antigen, CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes.

Несмотря на исследования механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции многие моменты в расшифровке механизмов, обуславливающих прогрессирование заболевания до сих пор не нашли однозначного ответа. Прогрессирующее снижение количества иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции реализуется посредством апоптоза («запрограммированная» смерть клеток), образования синцитиев, аутоиммунных реакций, инфицирования клеток-предшественников. Основным механизмом реализации процесса гибели лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является повышенная чувствительность CD4 клеток к активационно-индуцированному апоптозу и основная роль в механизмах апоптоза принадлежит рецептору Fas/Apo-1 (CD95), принадлежащему к суперсемейству фактора некроза опухолей. Данный механизм индукции клеточной гибели является физиологическим и стандартным для большинства клеток организма. [1,2,3,4].

Продемонстрировано, что апоптоз является важным компонентом способствующим прогрессированию ВИЧ-инфекции. Установлено, что стойкая вирусемия и/или состояние хроническое иммунной активации, характеризующие ВИЧ-инфекции, могут быть первичным механизмом, ответственным за ускорение темпов апоптоза лимфоцитов при СПИДе [1-3] и величина апоптоза коррелирует с прогрессированием иммунодефицита на фоне

ВИЧ-инфекции[4-7]. В предыдущем исследовании нами было показано увеличение уровня растворимого sFas/Apo-антигена у пациентов на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, как у детей (Kruskal-Wallis test,  $p=0,003$ ), так и у взрослых (Kruskal-Wallis test,  $p<0,001$ ). [8]. Однако до конца не выяснены закономерности апоптоза в различных популяциях и субпопуляциях лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Дискуссионным остается вопрос о влиянии степени инфицированности лимфоцитов на интенсивность процесса апоптоза. Продемонстрировано, что инфицированные CD4+Т-лимфоциты при ВИЧ-инфекции погибают преимущественно по механизму апоптоза. Напротив, в популяции продуктивно инфицированных CD4+Т-лимфоцитов наблюдается подавление программы апоптоза. Угнетение апоптоза продуктивно инфицированных CD4+Т-лимфоцитов играет негативную роль для ВИЧ-инфицированных лиц, т.к. способствует поддержанию репликации ВИЧ-1. [9,10].

Среди ВИЧ-инфицированных больных обращает на себя внимание небольшая часть пациентов, которая называется долгосрочными непрогрессорами (LTNP). Они длительное время не имеют признаков иммунодефицита и остаются бессимптомными в течение, по крайней мере, 7 лет после сероконверсии, с относительно низкой вирусной нагрузкой в периферической крови и лимфоидных органов [4,5]. Причины такого чрезвычайно доброкаче-

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемой группы

Характеристика	Мужчины N=34	Женщины N=25	Всего N=59
Количество, % (абс)	57,6%	42,4%	100%
Возраст Me (Q1,Q3) лет	34 (30-37)	30 (26-35)	32 (28-36)
CD4+ кл\мкл, Me (Q1,Q3)	236,26 (165,55; 345,2)	382,72 (241,56; 562,03)	297,6 (188,5; 514,8)
РНК ВИЧ копия\мл Me (Q1,Q3)	266606,5 (25489,0; 800000,0)	15033,0 (5727,0; 135191,5)	79885,0 (10381,0; 684758,0)

Таблица 2 – Распределение пациентов по стадиям согласно классификация CD 1993 для взрослых.

Характеристика		Мужчины	Женщины	Всего
Клинические категории по классификации CDC 1993	A (% (абс.))	29,4% (10)	40% (10)	33,9% (20)
	B (% (абс.))	55,9% (19)	48% (12)	52,5% (31)
	C (% (абс.))	14,7% (5)	12% (3)	13,6% (8)
Иммунологические категории по классификации CDC 1993	1 категория (% (абс.))	11,8%(4)	24%(6)	16,9%(10)
	2 категория (% (абс.))	50,0%(17)	48%(12)	49,2%(29)
	3 категория (% (абс.))	38,2%(13)	28%(7)	33,9%(20)

ственного течения заболевания до конца не поняты, но есть некоторые исследования, что лимфоциты у LNTPs имеют относительно низкий уровень апоптоза по сравнению с лимфоцитами у больных со СПИДом [11-13].

Чрезвычайно важным является исследование процессов апоптоза в различных стадиях ВИЧ-инфекции, что дает возможность определить формирование быстрого или замедленного типа течения заболевания.

#### Цель исследования:

Оценить уровни экспрессии Fas/Apo-1(CD95+)-антигена на лимфоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания и при разном варианте течения ВИЧ-инфекции (у больных СПИДом и в группе LNTPs) и прогностическое значение экспрессии CD95+ при различных вариантах течения ВИЧ-инфекции

#### Материалы и методы

Для решения поставленных задач в работе были использованы данные клинико-иммунологических исследований 59 ВИЧ-инфицированных больных, состоящих на диспансерном учете в консультативно-диспансерном кабинете УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Критерием включения в группу явилось наличие подтвержденной ВИЧ-инфекции. Критерий исключения – отсутствие антител к ВИЧ-1,2.

Таблица 3 – Данные распределения CD3+ CD4+ и CD8+ лимфоцитов и уровни CD95+ в зависимости от степени иммуносупрессии (категории иммуносупрессии согласно классификации CDC 1993г) для всей выборки

Данные Me(IQ25-75)	1 иммунологическая категория N=10	2 иммунологическая категория N=29	3 иммунологическая категория N=20	p-уровень
CD3+, кл/мкл	1651,3 (1520,7; 2347,4)	1224,7(1006,4; 1879,2)	946,2 (626,2; 1400,5)	0,015
CD3+CD95+%	61,9 (47,0; 65,5)	62,8 (50,9; 79,8)	62,1 (50,3; 79,7)	0,45
CD4+, кл/мкл	579,9 (568,1; 601,9)	347,8 (244,8; 421,8)	159,6 (39,7; 194,6)	0,0001
CD4+95+, %	58,8 (50,0; 63,3)	68,4 (48,4; 81,3)	81,7 (59,0; 100,0)	0,019
CD8+, кл/мкл	924,0 (863,9; 1506,9)	858,8 (671,8; 1256,4)	665,3 (612,0; 1269,6)	0,1318
CD8+95+, %	73,8 (62,3; 82,0)	73,5 (54,5; 83,3)	65,36 (42,8; 86,0)	0,9

Примечание: Для сравнения групп использовался метод Краскела-Уоллиса.

В исследуемую группу вошли 34(57,63%) мужчин и 25(42,37%) женщин, средний возраст составил 29,6±6.6 лет (минимальный возраст на момент исследований 17,9 лет, максимальный 62,67 лет).

Среди обследованных больных половым путем заразилось 25(42,4%) человек, парентеральным (введение загрязненных наркотических веществ) 34 (57,6%), среди мужчин превалирует парентеральный путь, составляя 76,47%, по отношению к женщинам, у которых регистрировался преимущественно половой путь инфицирования 68% ( $\chi^2=11,67$ ,  $p=0,0006$ ). Клинические характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1. Распределение пациентов по стадиям согласно классификации CDC 1993 представлено в таблице 2

На момент обследования 10 пациентов (19,2%) получали антиретровирусную терапию (АРТ) первого ряда.

Иммунофенотипические характеристики клеток изучали методом проточной цитометрии. В соответствии с рекомендациями производителя образцы крови обрабатывали раствором «OptiLyse B» (Beckman Coulter, США) и добавляли меченые флуоресцентными красителями FITC, PE моноклональные антитела специфичные к CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ (Beckman Coulter, США), (Caltag, США) Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре «FACScan» (Becton Dickinson, США).

Определяли абсолютное и относительное содержание CD3+-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов, CD8+-лимфоцитов, в периферической крови, а также экспрессию антигена CD95+ на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитах.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003, а также пакета статистического анализа данных STATISTICA v.6.0. Используются непараметрические статистические критерии: для описания центральной тенденции рассчитаны медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75%). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $p<0,05$ ).

#### Результаты и обсуждения

Закономерно, что наименьшее количество CD3+ лимфоцитов, как и CD4+ и CD8+ лимфоцитов, регистрируется у больных в Иммунологической категории.

В ходе исследования уровня CD95+, экспрессированного на иммунокомпетентных клетках CD3+,

CD4+, CD8+, была выявлена зависимость нарастания доли CD4+ клеток с CD95+ рецептором по мере усугубления иммуносупрессии (p=0,019), что сопоставимо с данными литературы, однако данная закономерность на прослеживалась для популяции лимфоцитов CD3+ и CD8+ (соответственно для CD3+(p=0,45) и CD8+ лимфоцитов.(p=0,9)).

Мы предположили, что на апоптоз клеток могут влиять как внутренние, так и внешние факторы. К внешним факторам были отнесены – пол, возраст, путь инфицирования, применение пациентом лекарственных средств – антиретровирусная терапия (АРТ).

Доля CD3+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, не отличаются у мужчин и женщин (p=0,92) и имеют равные значения (женщины 62,8% (50,0; 79,7) и мужчины 62,0% (50,8; 79,2)), также отсутствуют различия по пути инфицирования (парентеральный путь инфицирования 62,0% (50,6; 84,3) и половой путь 62,8% (50,; 73,5)) (p=0,56), возраста (Спирман минус 0,12, p=0,33)

Для CD4+95+ лимфоцитов в ходе исследования так же не было выявлено зависимости экспрессии CD95+ от пола (женщины 61,0% (50,0;73,0) и мужчины 72,2% (50,0; 90,0)) (p=0,17)), возраста пациентов (Спирман 0,03,p=0,86), пути инфицирования (половой путь инфицирования 62,9% (50,0;71,8) и парентеральный путь74,8%(50,0;90,0)) (p=0,19).

Процент CD8+ клеток, экспрессирующих CD95+ на своей поверхности, так же не зависит от пути инфицирования ( парентеральный путь 68,9% (49,1\$ 83,3) и половой 75,0% (51,5; 83,7)) (p=0,93), возраста Спирман минус 011, p=0,40). Однако была выявлена зависимость экспрессия CD95+ на CD8+ лимфоцитах от пола. (Kruskal-Wallis test: H ( 1, N= 59) =4,947059 p =,0261); у женщин выше процент экспрессии CD95+ по сравнению с мужчинами, составляя соответственно78,0% (64,3; 86,0) и 64,0% (43,0; 78,9). Данная зависимость по нашему мнению связана с неравномерным распределением больных по полу и иммунологическим категориям ( таблица 1 и 2). Такая же закономерность прослеживалась в нашем предыдущем исследовании при изучении растворимой фракции sFas/Аро-антигена. [14]

К внешним фактором можно отнести влияние антиретровирусных препаратов, так в группе больных, получающих АРТ, доля клеток экспрессирующих CD95+ ниже по сравнению с группой больных, не получающих АРТ, составляя соответственно для CD8+ 44,0% (40,4; 63,0) и 74,8% (56,2; 84,7) (p=0,007)и для CD3+ 43,9% (39,7; 54,9) и 65,1% (54,0; 80,8) (p=0,005). Данная закономерность прослеживается и среди субпопуляции CD4+ лимфоцитов, процент клеток экспрес-

сирующих CD95+ выше в группе пациентов без АРТ и составляет 71,4% (55,5; 87,5) по сравнению с группой на АРТ, где доля CD4+95+ достигает 50,0% (47,3; 72,7) (p=0,08). Действие АРТ на апоптоз лимфоцитов остается неясным до настоящего времени и является дискуссионным, так зидовудин и другие аналоги нуклеозидов, как было показано в исследованиях, индуцирует апоптоз in vitro [15-17]. В клинических исследованиях подавление репликации вируса антиретровирусной терапией не связано со снижением апоптоза лимфоцитов [18 -19]. Скорее всего, улучшение показателей апоптоза CD4+ лимфоцитов на фоне антиретровирусной терапии происходит независимо от подавления репликации вируса (p=0,47). Вполне вероятно также, что даже низкий уровень репликации ВИЧ достаточно, чтобы вызвать иммунную активацию и апоптоз лимфоцитов.

В противовес этому на фоне АРТ происходит значительное подавление экспрессии CD95+ на CD8+ лимфоцитах, что вероятно связано со снижением виремии.

Учитывая наличие влияния на уровень экспрессии CD95+ антиретровирусных препаратов, была выделена группа пациентов, не получающих АРТ-48 человек.

В данной группе наименьшее количество CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов регистрируется у больных в стадии СПИД. Данные о количестве лимфоцитов представлены в таблице. На общее количество популяции CD3+ лимфоцитов наибольшее влияние оказывает уровень CD8+ лимфоцитов (Spearman R 0,93, p <0,001) по сравнению с CD4 лимфоцитами (Спирман: 0,68 p <0,05) .

Анализ распределения лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, выявил зависимость экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах от степени выраженности иммунодефицита. С нарастанием иммунодефицита доля

Таблица 4 – Данные распределения CD3+ CD4+ и CD8+ лимфоцитов и уровни CD95+ в зависимости от степени иммуносупрессии (категории иммуносупрессии согласно классификации CDC 1993г) для пациентов без АРТ

Данные, Ме (IQ25-75)	1 иммунологическая категория N=9	2 иммунологическая категория N=25	3 иммунологическая категория N=14	p-уровень
CD4+, кл/мкл	580,3 (574,6; 601,9)	347,8 (241,6; 421,8)	170,2 (37,4; 197,6)	0,0001
CD4+95+, %	60,0 (50,0, 63,3)	71,4 (48,8; 81,3)	95,8 (80,0; 100,0)	0,0034
CD8+, кл/мкл	970,2 (874,0; 1506,9)	846,7 (671,8; 1256,4)	791,2 (526,4; 1269,6)	0,031
CD8+95+, %	75,0 (62,3; 82,0)	73,9 (57,8, 83,3)	80,9 (44,7, 95,9)	0,54
CD3+, кл/мкл	1735,6 (1544,5; 2347,4)	1177,6 (1006,4; 1904,2)	986,7 (658,4; 1433,2)	0,031
CD3+95+, %	63,7 (54,3; 65,5)	64,8 (52,5; 79,7)	80,3 (60,0; 93,0)	0,06

Примечание: Для сравнения групп использовался метод Краскела-Уоллиса.

Таблица 5 – Демографическая и клиническая характеристика больных

	пре-СПИД	СПИД
Пол М/Ж	16/16 (33,3/33,3)	12/4 (25,0/8,3)
Возраст лет	26,7 (24,6, 30,6)	30,4 (27,7, 33,8)
Длительность инфицирования лет	2,6(0,45;5,0)	6,8(2,7;8,5)
Вирусная нагрузка, копий/мл, Ме (IQ25-75)	15369,0 (5000,0, 415263,2)	683274,0 (139137,0; 800000,0)
CD3+, кл/мкл, Ме (IQ25-75)	1359,8 (1080,6, 2014,8)	1044,8 (697,6, 1621,6)
CD4+, кл/мкл. (Ме (IQ25-75))	421,7 (313,3; 577,9)	178,8 (39,7; 227,5)
CD8+, кл/мкл. (Ме (IQ25-75))	868,9 (700,7; 1378,6)	817,2 (569,2; 1311,6)
Количество лимфоцитов	36,0 (31,0, 43,0)	32,0 (23,0, 43,0)

Таблица 6 – Процент CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ у больных в стадии пре-СПИД и СПИД

Лимфоциты	пре-СПИД	СПИД	p-уровень
CD3+95+(Me (IQ25-75)) %	64,2 (52,3; 73,9)	78,5 (57,7; 90,3)	0,04
CD4+95+(Me (IQ25-75))%	63,3 (49,4; 72,8)	91,7 (80,0; 100,0)	0,00035
CD8+95+(Me (IQ25-75)) %	74,8 (58,7; 83,1)	75,9 (43,8; 91,5)	0,64

Таблица 7 – Процент CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ у больных в стадии СПИД и непрогрессоров

Данные, Me (IQ25-75)	Непрогрессоры, N=7	СПИД, N=9	p-уровень
CD3+, кл/мкл	2034,4 (1177,6; 2489,7)	736,9 (457,2; 1367,4)	0,045
CD3+ 95+, %	64,8 (50,; 85,4)	70,9 (55,5; 95,2)	0,37
CD4+, кл/мкл	562,0 (347; 601)	153 (37; 174)	0,0014
CD4+95+, %	62,4 (45,5; 76,9)	100,0 (83,3; 100,0)	0,025
CD8+, кл/мкл	1509,5 (736,0; 1778,4)	689,0 (431,5; 1160,7)	0,4
CD8+95+, %	76,3 (69,2; 80,7)	74,4 (44,7; 95,9)	0,81
Вирусная нагрузка, копий/мл	345212,0 (5000,0; 800000)	683274,0 (157208,5; 800000)	0,24

CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ увеличивается, достигая 95,8% (80,0; 100,0) у больных с уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл ( $H(2, N=48) = 11,39401$   $p = 0,0034$ ).

По мере прогрессирования заболевания количество CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ рецептор также увеличивается, но данное увеличение не столь выражено как у CD4+ клеток. По-видимому, отсутствие выраженной отрицательной динамики в количестве CD8+ лимфоцитов и меньшая доля CD8+ лимфоцитов экспрессирующих CD95+ по сравнению с CD4+ и определяет относительную сохранность популяции CD3+ лимфоцитов клеток при развитии иммунодефицита.

Таким образом, наибольший интерес может представлять изучение экспрессии CD95+ на CD4+ и CD8+ лимфоцитах, которая может являться маркером, указывающим на прогрессирование заболевания и скорость развития иммунодефицита.

Для оценки прогностической значимости CD4+95+ на течение ВИЧ-инфекции пациенты были разбиты на две группы: с клиникой СПИДа и без. К категории СПИД были отнесены пациенты, имеющие клинически оппортунистические инфекции, отнесенные к СПИД-маркерным заболеваниям, или /и уровень CD4+ клеток менее 200 кл/мкл.

Больные, отнесенные к стадии СПИД, имели статистически значимо более высокий уровень экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах ( $U=93,5$ ,  $p<0,001$ ) и CD3+ лимфоцитах ( $U=163,5$ ,  $p<0,05$ ). Данная закономерность не прослеживается среди субпопуляции CD8+ лимфоцитов, что подтверждает наше предположение об относительной сохранности субпопуляции CD8+ лимфоцитов на фоне иммуносупрессии.

У ВИЧ-инфицированных больных по мере прогрессирования заболевания происходит нарастание иммунодефицита на фоне увеличения вирусной нагрузки (Спирман: минус 0,44,  $p<0,05$ ), при этом по мере нарастания вирусной нагрузки увеличивается доля CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ на своей поверхности (Спирман: 0,42,  $p = 0,0108$ ). Данная закономерность не прослеживается для популяции CD3+ и CD8+ лимфоцитов ( $p=0,89$  и  $0,9$  соответственно). Таким образом, для больных в стадии СПИД характерно помимо высокой вирусной нагрузки увеличение доли клеток, экспрессирующих CD95+ среди CD4+ и CD3+ лимфоцитов при относительной сохранности CD8+ лимфоцитов, что дает возможность противостоять чужеродным агентам на фоне развившегося иммунодефицита.

Для оценки прогностической значимости CD95+ была выделена группа больных с длительностью инфицирования более 7 лет и не получающих АРТ. В первую подгруппу - непрогрессоры (NPs) (N=7) - вошли больные не имеющие клинических проявлений иммунодефицита с уровнем CD4+ клеток более 200 кл/мкл, во вторую подгруппу - СПИД (N=9) - больные со СПИД-маркерными заболеваниями и/или уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл.

Для непрогрессоров характерно более высокое содержание CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов и более низкие значения вирусной нагрузки по сравнению с больными в стадии СПИД. Наиболее сильные различия регистрируются в группах по уровню CD4+ лимфоцитов, где отличия между группами по количеству CD4+ лимфоцитов в 4 раза ( $p=0,0014$ ) и уровню CD3+ лимфоцитов, где различия в группах в 3 раза ( $p=0,045$ ). Количество

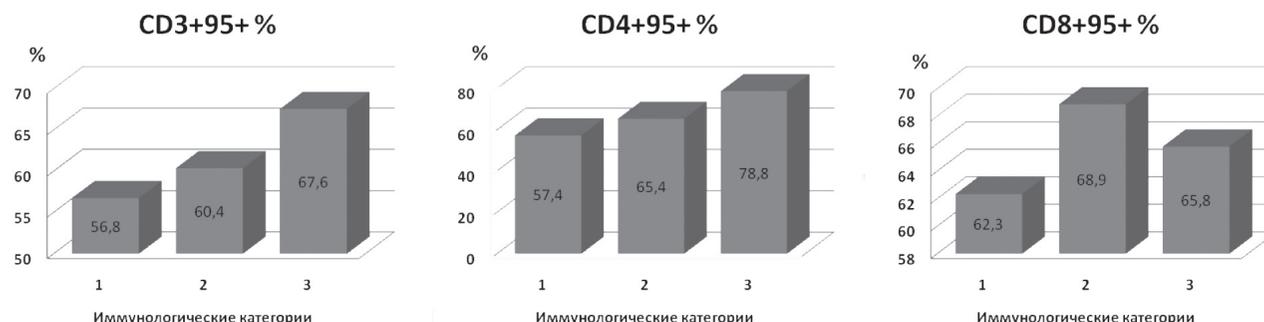


Рисунок 1 – Доля экспрессии CD95+ на CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов в зависимости от иммунологической категории по классификации CDC 1993г.

CD8+лимфоцитов, как было сказано выше, изменяется меньше всего.

У больных в стадии СПИД до 100% CD4+лимфоцитов экспрессируют CD95+рецептор, что значительно различается с группой LTNP (p=0,025), однако доля CD8+ и CD3+ экспрессирующих CD95+ в группах значимо не различаются.

Таким образом, наши данные показывают значительно более низкий уровень экспрессии CD95+ в группе LTNP по сравнению с пациентами с развившимся СПИДом, можно предположить, что увеличение доли

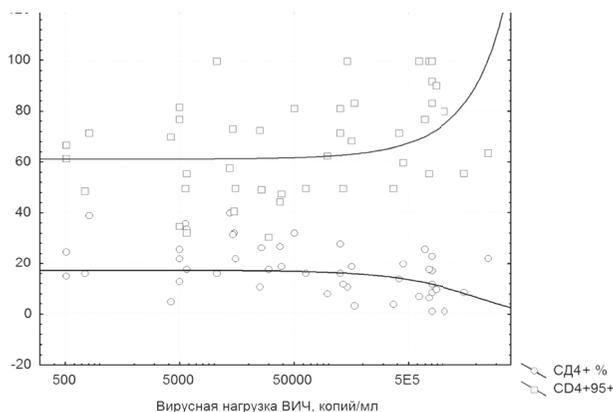


Рисунок 2 – Зависимость доли CD4+ лимфоцитов и CD4+95+ лимфоцитов от вирусной нагрузки

CD4+клеток, экспрессирующих CD95+, при ВИЧ-инфекции приводит к прогрессированию заболевания.

Таким образом, наличие рецептора апоптоза на клетках иммунной системы CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитах, не зависит от таких факторов как пол, возраст и путь инфицирования.

Увеличение экспрессии CD95+ на лимфоцитах зависит от уровня иммуносупрессии, нарастает по мере увеличения уровня вiremии и прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Больные с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (СПИДом) имеют большую степень апоптоза по сравнению с больными-непрогрессорами.

На фоне АРТ происходит улучшение показателей апоптоза при ВИЧ-инфекции; как для CD4+ лимфоцитов, так и в большей степени для CD8+лимфоцитов., что дает возможность восстановить субпопуляцию лимфоцитов, тем самым уменьшить вероятность прогрессирования ВИЧ-инфекции.

#### Литература

1. Барышников, А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320с.
2. Новиков, В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. // Иммунология 2007. – №4. – с. 249-253.
3. Рыжов, С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. // Российский биотерапевтический журнал. – 2002.- Том 1, №3. – с. 27-33.
4. Marcus, E., Ralph C. Budd, Julie Desbaratset et al. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited. // Cell. – May 4 2007. – P. 129.
5. Gougeon, ML, Olivier R, Garcia S, et al. Evidence for an engagement process towards cell death by apoptosis

in lymphocytes of HIV infected patients. C R Acad Sci III 1991;312:529-37.

6. Gougeon, ML, Garcia S, Heeney Jet al. Programmed cell death in AIDS-related HIV and SIV infections. AIDS Res Hum Retrovir 1993; 9:553-63.

7. Terai, C, Kornbluth RS, Pauza CD, et al. Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1. J Clin Invest 1991;87:1710±5].

8. Москалёва, Н.В., Тумаш О.Л., Жаворонок С.В., Барышников А.Ю. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Аро (CD-95)-антигена в сыворотке крови // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2011. – №1. – С.14-25.

9. Полосухина, Е.Р., Заботина Т.Н., Шишкин Ю.В. Получение и характеристика моноклональных антител IСO-160, против антигена CD-95 (Fas/Аро-1), опосредующего апоптоз. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. Т. 125. N 6. Стр. 670-67/225

10. Митрикова, Л.Ц., Климова Е.А. и соавт. Fas-зависимый апоптоз и поражение печени // Медицинская помощь 2005. – №1. – С.11-15.б.

11. Gougeon, ML, Lecoer H, Dulioust A, et al. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: the increased susceptibility to apoptosis of CD41and CD81T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. J Immunol 1996; 156:3509-20.

12. De Simone C, Cifone MG, Di Marzio, et al. Cell-associated ceramide in HIV-1-infected subjects. AIDS 1996; 10:675-6.

13. Liegler TJ, Yonemoto W, Elbeik T, et al. Diminished spontaneous apoptosis in lymphocytes from human immunodeficiency virus-infected long-term nonprogressors. J Infect Dis 1998;178:669-79

14. Москалёва, Н.В., Тумаш О.Л., Жаворонок С.В., Барышников А.Ю. Клинико-диагностическая значимость исследования sFas/Аро-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции // Проб. здор. и экол. – 2011. – Т. 30, №4. – С. 79-83.

15. Sundseth, R, Joyner SS, Moore JT, Dorusife RE, Dev IK. The antihuman immunodeficiency virus agent 3 O -fluorothymidine induces DNA damage and apoptosis in human lymphoblastoid cells. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:331-5.

16. Viora, M, Di Genova G, Rivabene R, Malorni W, Fattorossi A. Interference with cell cycle progression and induction of apoptosis by dideoxynucleoside analogs. Int J Immunopharmacol 1997;19:311-21.

17. Hashimoto, KI, Tsunoda R, Okamoto M, Shigeta S, Baba M. Stavudine selectively induces apoptosis in HIV type 1-infected cells. AIDS Res Hum Retrovir 1997;20:193-9.

18. Roger, PM, Breittmayer JP, Arlotto C, Pugliese P, Pradier C, BernardPomier G, Dellamonica P, Bernard A. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) is associated with a lower level of CD41T cell apoptosis in HIV-infected patients. Clin Exp Immunol 1999;118:412-6.

19. Kotler, DP, Shimada T, Snow G, Winson G, Chen W, Zhao M, Inada Y, Clayton F. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosa HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. AIDS 1998;12:597-604.

Поступила 30.05.2013 г.