

## АКТИВАЦИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Шмагель К.В.<sup>1,2</sup>, Шмагель Н.Г.<sup>2,3</sup>, Черешнев В.А.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН, г. Пермь, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

<sup>3</sup> ГКУЗ «Пермский краевой центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

<sup>4</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Данный литературный обзор посвящен актуальной проблеме ВИЧ-инфекции — активации иммунитета. Иммунная активация в значительной мере определяет утрату CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, приводит к развитию СПИД-ассоциированных и СПИД-неассоциированных заболеваний, а ее показатели являются весомыми прогностическими факторами исхода болезни. Активация при ВИЧ-инфекции захватывает клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета, ведет к усилению продукции провоспалительных цитокинов и повышению коагуляции крови. Причиной развития иммунной активации могут быть инфекционные агенты (ВИЧ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус гепатита С), лимфопения и индуцированный ею процесс гомеостатической пролиферации лимфоцитов, транслокация микробов и их продуктов из кишечника, что связано с глубоким дефицитом CD4<sup>+</sup>T-клеток в *lamina propria* и нарушением проницаемости кишечного барьера. Другими факторами, поддерживающими процесс активации иммунитета, являются «сторонняя» активация Т-лимфоцитов, усиление оборота Т-клеток, развитие системного воспаления. В работе не только рассмотрены патогенетические механизмы развития ВИЧ-инфекции, связанные с синдромом иммунной активации, но также приведены различные лабораторные параметры, характеризующие ее проявление у инфицированных пациентов. Представлены значение и прогностическая роль этих параметров в оценке эффективности антиретровирусной терапии, формировании осложнений и негативного исхода инфекции.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, иммунная активация, воспаление, лимфопения, цитокины, микробная транслокация

## IMMUNITY ACTIVATION IN HIV INFECTION

Shmagel K.V.<sup>a,b</sup>, Shmagel N.G.<sup>b,c</sup>, Chereshev V.A.<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation

<sup>c</sup> Perm Regional Center for Protection against AIDS and Infectious, Perm, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** This review article concerns a challenging problem of HIV infection, immune activation. The processes of immune activation largely determine CD4<sup>+</sup>T cell depletion, leading to development of AIDS-associated and non-AIDS-related diseases. Immune activation indices are also strong predictors of the clinical outcome. Activation in HIV-infection affects both innate and adaptive immune cells, leads to increased proinflammatory cytokine production and blood coagulation. The reasons for immune activation may include different pathogens (HIV, cytomegalovirus, Epstein—Barr virus, hepatitis C virus), lymphopenia and lymphopenia-induced T lymphocyte homeostatic proliferation, transfer of microbial products from the gut, due to profound CD4<sup>+</sup>T cell deficiency in *lamina propria* and altered permeability of intestinal barrier. Other factors that promote the process of immune activation are as follows: T lymphocyte "bystander" activation, increased T cell turnover, and systemic inflammation development. The review covers pathogenic mechanisms

### Адрес для переписки:

Шмагель Константин Владимирович  
ФГБУН «Институт экологии и генетики  
микроорганизмов» УрО РАН  
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.  
Тел.: 8 (342) 280-74-42.  
Факс: 8 (342) 280-92-11.  
E-mail: shmagel@iegm.ru

### Address for correspondence:

Shmagel Konstantin V.  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural  
Branch, Russian Academy of Sciences  
614081, Russian Federation, Perm, Goleva str., 13.  
Phone: 7 (342) 280-74-42.  
Fax: 7 (342) 280-92-11.  
E-mail: shmagel@iegm.ru

### Образец цитирования:

К.В. Шмагель, Н.Г. Шмагель, В.А. Черешнев «Активация  
иммунитета при ВИЧ-инфекции» // Медицинская  
иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 489–504.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504  
© Шмагель К.В. и соавт., 2017

### For citation:

K.V. Shmagel, N.G. Shmagel, V.A. Chereshev "Immunity  
activation in HIV infection", *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 5,  
pp. 489–504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504  
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504

HIV-infection associated with immune activation, like as description of different laboratory parameters characterizing its manifestations in HIV-infected patients. Significance and prognostic role of these parameters in assessing efficiency of antiretroviral therapy, development of complications, and adverse outcomes of infection are presented as well.

**Keywords:** HIV infection, immune activation, inflammation, lymphopenia, cytokines, microbial translocation

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-15-00016.

Накопленные к настоящему времени данные со всей очевидностью демонстрируют, что потеря CD4<sup>+</sup>T-клеток и развитие СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов в значительной мере определяются иммунной активацией. Показатели активации иммунитета оказались явно весомее в прогнозировании наступления СПИДа [70, 212] и смерти [42, 84, 121] по сравнению с концентрацией вируса в крови. Это подтверждается сравнением параметров ВИЧ-1 и ВИЧ-2 обусловленных инфекций. Известно, что инфекции, вызванной ВИЧ-2, свойственны меньшая вирусная нагрузка, более медленное прогрессирование болезни и более высокий уровень CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в крови [128]. Как выяснилось, главным различием между заболеваниями, индуцированными разными типами вируса, оказалась менее выраженная активация иммунитета у пациентов, инфицированных ВИЧ-2 [45, 82]. У природных хозяев вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) — дымчатых мангобеев и зеленых африканских мартышек, для которых нетипично развитие иммунной активации [7, 174] — дефицит CD4<sup>+</sup>T-клеток не усугубляется в течение времени, а инфекция не реализуется в СПИД [33, 174].

Активация врожденного и адаптивного иммунитета начинается уже в острую фазу ВИЧ-инфекции [79, 177]. В хроническую фазу также наблюдается рост продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\alpha$ ), сывороточных маркеров воспаления (CRP, цистатин С, sCD14, D-димеры) и повышение коагуляции крови [43]. Интересно, что вместе с увеличением содержания провоспалительных медиаторов в крови у пациентов в хронический период отмечается подъем концентраций противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$ 1, которые могут быть предикторами развития СПИДа [203]. У зараженных ВИЧ субъектов, не принимающих противовирусную терапию, установлено повышение в крови провоспалительных моноцитов (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) [54, 189], а у ВИО-инфицированных макаков усиление оборота моноцитов было более весомым показателем в предсказании СПИДа, чем уровень вирусной нагрузки [83]. Важно также отметить, что гуморальные индикаторы воспаления, являющиеся прогностическими факторами в отношении не ассоциированных со СПИДом заболеваемости и смертности, имеют значимую корреляцию с параметрами активации моноцитов [205]. Среди других клеток врожденного им-

мунитета, на наш взгляд, следует обратить внимание на естественные киллеры. Известно, что НК-клетки у ВИЧ-инфицированных пациентов находятся в активированном состоянии [62, 147]. Уровень их активации возрастает с прогрессированием болезни и в большей степени касается цитолитической субпопуляции CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> [114]. Авторы показали, что экспрессия на их поверхности CD38 коррелирует со снижением числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, ростом активации Т-клеток (% CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), повышением в крови концентрации sCD14 и развитием СПИДа.

При ВИЧ-инфекции наблюдается выраженная активация Т-лимфоцитов. Процесс затрагивает как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup>T-клетки [115, 151]. Здесь необходимо подчеркнуть, что активированные CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты являются источником поддержания ВИЧ- и ВИО-инфекции, в то время как покоящиеся CD4<sup>+</sup>T-клетки — нет [40, 178, 209]. Причиной системной иммунной активации могут быть различные факторы. Среди них выделяют сам ВИЧ, коинфицирующие агенты, гомеостатические механизмы, связанные с развитием лимфопении, микробную транслокацию из кишечника. Реакция на ВИЧ/ВИО способна реализоваться через TLR7/8 плазматитоидных дендритных клеток [16, 134], а также другие рецепторы врожденного иммунитета [124, 207] с последующей передачей активационного сигнала Т-лимфоцитам. Часть Т-клеток стимулируется через Т-клеточный рецептор (TCR) после распознавания чужеродных пептидов в составе МНС дендритных клеток. Это могут быть пептиды ВИЧ, цитомегаловируса и других вирусов, репликация которых усиливается на фоне иммунодефицита [95]. Вышесказанное подтверждается данными об уменьшении иммунной активации после снижения вирусной нагрузки на фоне проведения антиретровирусной терапии (АРТ) [60, 191].

#### **Роль лимфопении**

Развитие лимфопении при ВИЧ-инфекции сопровождается компенсаторной реакцией, направленной на восстановление численности лимфоцитов и получившей название «гомеостатической пролиферации» [188]. В настоящее время на основе экспериментальных работ, выполненных на мышах, выделяют два варианта гомеостатической пролиферации: медленный (одно деление клетки за 24-36 часов) и быстрый (одно деление клетки за 6-8 часов). Первый управляется фактором плотности клеточных элементов, второй — транслокацией кишечных бактерий [108,

138, 182]. Известно, что в ответ на лимфопению гомеостатической пролиферации подвергаются как наивные Т-лимфоциты, так и Т-клетки памяти. Наивные Т-лимфоциты характеризуются медленным типом гомеостатической пролиферации, который запускается двумя сигналами: молекулами МНС I и МНС II, соответственно, для CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>Т-клеток [73, 129, 184, 186] и IL-7 [65, 185]. Экспансия Т-лимфоцитов памяти при лимфопении происходит быстрее [146]. Кроме того, для ее индукции, как правило, не требуются молекулы МНС [35, 143, 183]. Однако пролиферация CD8<sup>+</sup>Т-клеток памяти существенно зависит от IL-15 [101].

На фоне развития ВИЧ-инфекции деление Т-лимфоцитов инициируется как гомеостатическими, так и вирусными факторами. При этом причиной пролиферации CD4<sup>+</sup>Т-клеток являются лимфопения, и присутствие патогена, а CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, главным образом, — вирус [29]. Вместе с тем, показано, что степень зависимости разных субпопуляций CD4<sup>+</sup>Т-клеток ВИЧ-инфицированных пациентов от двух представленных факторов может быть различной. Так, для наивных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов ведущим драйвером митотической активации выступает дефицит общей численности CD4<sup>+</sup>Т-клеток. На уровне CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов памяти пролиферация уже определяется влиянием и лимфопении, и вируса [30]. Следует отметить, что в отличие от гомеостатической пролиферации, протекающей в здоровом организме, при хронической вирусной инфекции регенерация дает короткоживущие клетки [80]. Кроме того, не все субпопуляции CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов способны восстанавливаться в равной степени [149].

#### **Транслокация микробов**

ВИЧ-инфекция вызывает выраженное опустошение лимфоидных структур пищеварительного тракта, что сопровождается нарушением эпителиального барьера кишечника [139, 171] и поступлением в кровоток микробов и их продуктов [110]. Повышение проницаемости кишечника обусловлено прямым деструктивным действием ВИЧ на кишечный эпителий [144] с последующим развитием воспаления и тканевого ремоделирования [176]. Еще одна причина патологических изменений эпителиального барьера — дефицит лимфоцитов, продуцирующих цитокины IL-17 и IL-22, участвующие в поддержании целостности эпителиальной выстилки [74, 109]. Оценка нарушенной проницаемости кишечника может быть проведена после перорального назначения какого-либо инертного соединения путем определения его концентрации в моче [156, 200]. Однако обычно для этой цели используют определение в крови или моче кишечного протеина, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid binding protein — I-FABP) [78,

153]. I-FABP синтезируется в энтероцитах кишечника. Его концентрация в крови возрастает при повреждении слизистой пищеварительного тракта [105]. Еще один подход, используемый для определения состояния барьерной функции кишечника, опирается на измерение в кровотоке содержания различных микробных компонентов: липополисахарида (LPS) [28] и рибосомальной 16S ДНК [213], флагеллина [187].

Открытие роли микробной транслокации в активации иммунной системы внесло существенный вклад в понимание патогенеза ВИЧ-инфекции [22, 58, 126]. Вслед за этим появились публикации о том, что уровни LPS и свободного макрофагального рецептора CD14 (sCD14: способен связывать LPS) в крови ВИЧ-инфицированных пациентов могут быть использованы для прогноза развития заболевания и смертности [118, 127, 168]. Недавно на большой когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ, были продемонстрированы ассоциативные связи между показателями LPS-зависимой активации иммунитета и уровнями в крови маркеров кишечного повреждения [155]. При этом зависимости между активацией иммунной системы и концентрацией вируса в крови обнаружено не было. Данные других исследователей, полученные при изучении индуцированной бактериями иммунной активации у больных с полностью подавленной вирусной нагрузкой, также подтверждают ее независимость от содержания ВИЧ в крови [99, 125, 126]. Предполагается, что активация иммунитета реализуется через Toll-подобные рецепторы (TLR) [25, 67, 148].

#### **«Сторонняя» активация Т-лимфоцитов**

Обычно доля активированных элементов среди CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов больше, чем среди CD4<sup>+</sup>Т-клеток [55, 94], и показатель активации CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов является признанным предиктором негативного развития ВИЧ-инфекции. Например, исследования, проведенные у мужчин-гомосексуалистов, продемонстрировали ассоциативные связи между повышением численности CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>Т-клеток, снижением количества CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и появлением СПИДа [69]. Логично предположить, что их активация (как и пролиферация) определяется присутствием вируса. Однако доля ВИЧ-специфичных элементов среди циркулирующих CD8<sup>+</sup>Т-клеток составляет 6-8% [18, 136], а относительное содержание CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов с фенотипом CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> может достигать 65% [55]. Причины столь высокого уровня активации CD8<sup>+</sup>Т-клеток пока остаются недостаточно ясными. Относительное понимание этого явления наступило с развитием идеи «сторонней» (bystander) активации Т-лимфоцитов. Она подразумевает возникновение фенотипических или функциональных изменений Т-клеток, реализуемых в обход TCR.

Сторонняя активация часто наблюдается при вирусных инфекциях [193]. Ее проявления можно зафиксировать *in vitro* и *in vivo*. В очаге вирусного воспаления, например, отмечается присутствие Т-лимфоцитов различной специфичности [36, 38, 150]. Важная роль цитокинов в сторонней активации Т-клеток является общепризнанной. Они способны оказывать самостоятельное влияние на Т-лимфоциты [34, 104, 196, 214]. Так, инъекция  $IFN\alpha\beta$  мышам с нарушением синтеза молекул МНС-I вызывает пролиферацию  $CD8^+$ Т-клеток [192], что свидетельствует о возможности индукции сигнала без участия TCR. Однако, как выяснилось в дальнейшем, пролиферативный эффект  $IFN-I$  в отношении  $CD8^+$ Т-лимфоцитов памяти реализуется не прямо, а через индукцию синтеза  $IL-15$  (сам  $IFN-I$  подавляет деление клеток *in vitro*) [214]. Авторы также показали, что влияние  $IL-15$  распространяется на  $CD8^+$ , но не на  $CD4^+$ Т-клетки. У субъектов с ВИЧ-инфекцией была продемонстрирована повышенная продукция  $IL-12$  и  $IL-15$  [19], а затем показано, что дендритные клетки больных стимулируют  $CD8^+$ Т-лимфоциты в обход TCR-сигнала, синтезируя высокие концентрации  $IL-15$  [14]. Кроме того, в опытах *in vitro* исследователи обнаружили, что  $IL-15$  способен вызывать пролиферацию  $CD8^+$ Т-клеток и экспрессию на их поверхности активационных маркеров ( $CD38$  и  $HLA-DR$ ), но не обладает этими эффектами в отношении  $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Еще одним фактором, определяющим формирование сторонней активации, является присутствие в организме коинфицирующих агентов, таких как цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, аденовирус, вирус гриппа [14, 48]. Однако механизмы активирующего влияния при коинфекциях остаются нераскрытыми. Таким образом, если причины повышенной активации  $CD8^+$ Т-клеток по сравнению с  $CD4^+$ Т-клетками при ВИЧ-инфекции можно считать установленными, то пути их реализации пока недостаточно ясны.

#### Усиление оборота Т-клеток

Активация  $CD4^+$  и  $CD8^+$ Т-клеток часто сопровождается их гибелью: феномен, получивший название «индуцированная активацией смерть клетки» (ИАСК) [24, 76]. ИАСК может реализовываться через стимуляцию TCR и без нее, с использованием и без использования  $CD95$ , а также с участием различных цитокинов [23]. Установлена также роль рецепторов врожденного иммунитета в этом феномене. Добавление различных TLR-лигандов к Т-лимфоцитам здоровых доноров индуцировало экспрессию  $CD38$  на  $CD4^+$  и  $CD8^+$ Т-клетках в краткосрочных (менее суток) культурах [67]. Длительное культивирование (в течение 7 дней) с TLR-лигандами приводило к выраженной экспрессии  $CD69$  на  $CD8^+$ Т-лимфоцитах и  $Ki-67$  на  $CD4^+$ Т-клетках. При этом  $CD8^+$  элемен-

ты сохраняли жизнеспособность, а  $CD4^+$ Т-лимфоциты, вступившие в деление, погибали. Представленные данные показывают, каким образом активированные микробными продуктами  $CD4^+$ Т-клетки могут гибнуть у больных, инфицированных ВИЧ. Рост доли умирающих лимфоцитов вызывает включение компенсаторных гомеостатических механизмов и приводит к повышению обмена иммунокомпетентных клеток.

Работы, посвященные исследованию темпов оборота Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, обычно свидетельствуют об ускорении обмена Т-клеток. Это касается как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  субпопуляции [86, 111, 132, 140, 167]. На основе экспрессии маркера пролиферации  $Ki-67$  было рассчитано время удвоения Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [167]. Оно оказалось в 5 раз короче при сравнении с аналогичным показателем, полученным для неинфицированных субъектов. При этом средний дневной оборот  $CD4^+$  и  $CD8^+$ Т-лимфоцитов в группе с ВИЧ-инфекцией был повышен в 2 и 6 раз соответственно. В основном это объясняется резким сокращением (менее 1/3) времени полужизни Т-клеток обеих субпопуляций [86]. Важно также подчеркнуть, что регенерация Т-лимфоцитов происходит преимущественно за счет пролиферации Т-клеток памяти. Митотическая активность наивных клеток (особенно  $CD4^+$ -позитивных) выражена слабо [49, 167]. Кроме того, необходимо отметить, что продуктивная функция  $CD8^+$ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных людей существенно превышает таковую  $CD4^+$ Т-лимфоцитов [86], чем объясняется развитие  $CD4^+$ Т-лимфопении. Назначение АРТ приводит к увеличению продуктивного потенциала  $CD4^+$ Т-лимфоцитов [86, 132] и постепенному увеличению их численности.

#### Системное воспаление

Помимо активации иммунокомпетентных клеток, ВИЧ-инфекция характеризуется развитием хронического воспаления, что вносит свой вклад в патогенез данного заболевания. В острую стадию наблюдается активная продукция провоспалительных цитокинов:  $IFN\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-6$ ,  $IL-15$ ,  $IP-10$  [177]. Воспалительные явления и протромботические сдвиги сохраняются также в хроническую фазу инфекции у АРТ-наивных пациентов [52, 145, 161], что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [53, 194]. У многих больных, несмотря на проведение АРТ, в крови сохраняются повышенные концентрации  $CRP$ , D-димеров,  $IL-6$ ,  $sCD14$  [9, 44, 113]. В связи с тем, что многие маркеры системного воспаления не только имеют диагностическое значение, но также отражают роль различных патогенетических механизмов в развитии ВИЧ-инфекции, на наш взгляд, требуется более подробное их рассмотрение.

### **TNF $\alpha$ и растворимые рецепторы sTNFR-I и sTNFR-II**

TNF $\alpha$  является провоспалительным цитокином, который продуцируется различными клетками и занимает ведущее среди цитокинов положение в системе защиты организма [2]. Он реализует свою активность через клеточные рецепторы TNFR-I (CD120a) и TNFR-II (CD120b). Растворимые формы рецепторов (sTNFR-I и sTNFR-II) конститутивно высвобождаются с поверхности клеток и присутствуют в циркуляции [157]. Их уровень в крови повышается после стимуляции TNF [98, 116] и может увеличиваться при различных заболеваниях [47]. Следует отметить, что TNF $\alpha$ , с одной стороны, достаточно быстро исчезает из кровотока, с другой — находится в крови в комплексе с sTNFR. Это создает проблемы его детекции [56, 102]. В то же время растворимые рецепторы к TNF $\alpha$  высокостабильны, а концентрации sTNFR-I и sTNFR-II хорошо коррелируют с уровнем их лиганда [10, 210]. Измерение концентраций TNF-рецепторов в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов показало, что уровни sTNFR-I и sTNFR-II у них были повышены относительно показателей неинфицированных людей, и этот рост определялся тяжестью и клинической стадией заболевания (наиболее высокие значения были обнаружены у больных СПИДом) [71]. Эти исследователи также отметили обратные корреляции между содержанием в крови тест-субстанций и численностью CD4<sup>+</sup>T-клеток. Среди двух вариантов растворимых рецепторов sTNFR-II, по-видимому, является более чувствительным индикатором воспаления, так как у субъектов с бессимптомным носительством ВИЧ его содержание в отличие от содержания sTNFR-I значительно превышает уровень контроля [71, 88]. В дальнейшем было установлено, что при ВИЧ-инфекции оба параметра отражают состояние системной иммунной активации. Их концентрации коррелировали с уровнями IFN $\gamma$  и  $\beta_2$ -микроглобулина в крови, а также неоптерина в моче [211]. Другие авторы продемонстрировали прямую связь содержания растворимых TNF-рецепторов с концентрациями в крови неоптерина и антигена p24 ВИЧ-1 [11]. И, наконец, было обнаружено, что уровень sTNFR-II в крови ВИЧ-инфицированных пациентов является предиктором наступления СПИДа, превосходящим по прогностической значимости показатели содержания  $\beta_2$ -микроглобулина и CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в крови [72]. Таким образом, можно заключить, что концентрации sTNFR-I и sTNFR-II у ВИЧ-инфицированных субъектов отражают развитие системного воспаления, а сведения об их росте усиливают негативный прогноз в развитии заболевания.

### **Интерлейкин-6**

IL-6 является провоспалительным цитокином. Во время инфекций вырабатывается

преимущественно макрофагами; индуцирует продукцию реактантов острой фазы [199]. У ВИЧ-инфицированных пациентов, как принимающих, так и не принимающих АРТ, уровни IL-6 повышены [103, 145]. Увеличенное содержание IL-6 у носителей ВИЧ связано с повышенным риском наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [96, 113]. На большом количестве пациентов (около 10000) было обнаружено, что подъем уровня IL-6 ассоциируется с повышенной репликацией вируса, низким до начала терапии уровнем CD4<sup>+</sup>T-клеток, сниженным показателем клубочковой фильтрации, большей массой тела, пожилым возрастом [21]. Ранее было показано, что вспомогательный протеин ВИЧ Vpr индуцирует продукцию человеческими макрофагами IL-6, который в свою очередь активирует репликацию вируса в латентно инфицированных клетках [92]. В работе также отмечено, что индукция Vpr синтеза IL-6 требует дополнительного сигнала через TLR4 (рецептор для LPS). Приведенные данные позволяют несколько по-иному оценить роль микробной транслокации в ВИЧ-инфекции. В этом плане заслуживает внимания исследование [172], в котором авторы не обнаружили корреляции между уровнем IL-6 в плазме крови и концентрацией РНК ВИЧ в крови. Но при этом уровень IL-6 коррелировал с содержанием sCD14 (корецептор LPS).

Повышенные концентрации IL-6, наблюдаемые при ВИЧ-инфекции, также отмечены у людей преклонного возраста [57]. Это позволяет провести параллель между ВИЧ-инфекцией и процессом старения. Помимо роста уровня IL-6 оба состояния характеризуются накоплением «стареющих» клеток, истощением иммунных ресурсов, активацией иммунитета [8, 43, 85]. IL-6 обладает прямым активирующим эффектом в отношении Т-лимфоцитов [208], а также стимулирует их дифференцировку в Th2-клетки [46]. Исходя из этого, можно предположить, что хроническая стимуляция, индуцированная цитокином, вызовет старение и истощение иммунокомпетентных клеток. Например, известно, что у пожилых людей с высокими уровнями IL-6 по сравнению с сопоставимыми по возрасту субъектами, но с меньшими концентрациями IL-6, существенно снижен ответ на вакцинацию против гриппа [195]. Таким образом, длительная продукция IL-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов дает негативные эффекты как в отношении СПИД-неассоциированных заболеваний, так и в отношении развития самой ВИЧ-инфекции.

### **Растворимый рецептор sCD14**

CD14 является корецептором, который экспрессируется преимущественно на моноцитах и макрофагах. Совместно с TLR4 он распознает LPS. Известно, что после активации моноциты путем ферментативного расщепления сбрасывают со своей мембраны CD14 [15]. Активирующим

факторами могут выступать провоспалительные цитокины и TLR-лиганды [173]. Содержание sCD14 в плазме крови больных с ВИЧ-инфекцией значительно увеличено относительно показателей здоровых людей [119, 135]. Концентрации sCD14 в крови ВИЧ-инфицированных пациентов имеют прогностическую ценность в предсказании летальности; они коррелируют с уровнями IL-6, CRP, D-димеров, сывороточного амилоида А [168]. У зараженных больных также наблюдается ассоциация значений sCD14 с плотностью интимы каротидных артерий независимо от стадии ВИЧ-инфекции и состава препаратов, входящих в АРТ [107]. Кроме того, было показано, что повышенные уровни sCD14 у ВИЧ-позитивных субъектов связаны с неврологическими нарушениями [103]. Следует отметить, что sCD14 не может быть однозначно интерпретирован как продукт макрофагов. При развитии воспаления он продуцируется гепатоцитами в качестве реактанта острой фазы [13].

#### **Растворимый рецептор sCD163**

CD163 является макрофагальным рецептором-мусорщиком, опосредующим удаление гаптоглобин-гемоглобиновых комплексов [112]. Активация моноцитов и макрофагов вызывает высвобождение CD163 с клеточной поверхности и превращение его в растворимую форму (sCD163) [141]. Сбрасывание рецепторов стимулируется LPS, а также лигандами TLR2 и TLR5 [87, 201]. Концентрация sCD163 в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов существенно повышена по сравнению с соответствующим показателем ВИЧ-серонегативных субъектов и умеренно снижается через три месяца после назначения АРТ, оставаясь выше контрольного уровня [5, 26]. Кроме того, у пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечены прямые ассоциации sCD163 с показателями активации моноцитов [205] и лимфоцитов [26, 205], выявлена связь между повышенным содержанием растворимого макрофагального рецептора и развитием атеросклероза [61, 133, 180]. Исследование уровней провоспалительных факторов в крови женщин, инфицированных ВИЧ, и пожилых женщин без ВИЧ-инфекции обнаружило, что их концентрации повышены в обеих группах. Однако неинфицированные женщины, имевшие содержание sCD163, соответствующее уровню зараженных пациенток были на 14 лет старше [130]. Эти данные предполагают, что хроническая активация мононуклеарных фагоцитов ведет к ускоренному старению иммунной системы.

Моноциты периферической крови продуцируют относительно небольшие количества CD163, но экспрессия рецептора усиливается при дифференцировке моноцитов в тканевые макрофаги [90, 142]. Важно отметить, что мощными индукторами экспрессии CD163 являются про- и противовоспалительные факторы: глюкокортикоиды [169, 198] и IL-10 [181, 204].

Примечательно также, что тканевые макрофаги с высокой плотностью CD163 обнаруживаются в терминальную фазу воспалительного процесса [215]. Кроме того, известно, что sCD163 способен подавлять активацию человеческих Т-лимфоцитов [64, 91]. Это привело исследователей к выводу о том, что выраженная экспрессия гаптоглобиновых рецепторов наблюдается преимущественно на альтернативно активированных макрофагах [3, 59]. Этим клеткам свойственно подавление избыточного воспалительного процесса, участие в заживлении ран, ангиогенезе [131]. Дифференцировка моноцитов в альтернативно активированные макрофаги, экспрессирующие CD163, может происходить под влиянием регуляторных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>). При этом усиление экспрессии гаптоглобиновых рецепторов зависит от IL-10, но не от IL-4 или IL-13 [190]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что повышение sCD163 в крови ВИЧ-инфицированных пациентов, хотя и является отражением воспалительного процесса, представляет собой реакцию, направленную на его подавление и включение регенераторных процессов.

#### **Неоптерин**

Неоптерин является побочным продуктом метаболизма гуанозин 5'-трифосфата (ГТФ). ГТФ расщепляется под действием фермента ГТФ-циклогидролазы I. Эта реакция наблюдается в активированных макрофагах, дендритных клетках, эндотелиоцитах и ряде других клеток, после стимуляции IFN $\gamma$  и, в меньшей степени IFN $\alpha$  и IFN $\beta$  [17, 89]. Экспрессия мРНК ГТФ-циклогидролазы I может быть индуцирована IFN $\gamma$  через STAT-систему, или TNF $\alpha$  — через нуклеарный фактор NF- $\kappa$ B [93]. В результате расщепления ГТФ образуется 7,8-дигидронеоптерин-трифосфат. Следующий этап метаболизма: конвертация 7,8-дигидронеоптерин-трифосфата в 6-пировоилтетрагидроптерин. Однако фермент, ответственный за эту реакцию, слабо продуцируется в макрофагах человека и приматов [202]. В результате 7,8-дигидронеоптерин-трифосфат окисляется в неоптерин, который в дальнейшем не подвергается метаболизму и выводится с мочой [89]. Исходя из того, что 1) неоптерин образуется в макрофагах, 2) основным источником IFN $\gamma$  в организме служат Th1-клетки [41] и NK-клетки [152], 3) ведущими продуцентами TNF $\alpha$  являются макрофаги и активированные Т-лимфоциты [170], можно заключить следующее. Неоптерин является индикатором активации клеточно-опосредованного иммунитета. С этих позиций обычно оценивается его значение при ВИЧ-инфекции.

Уровни неоптерина в крови ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, бывают повышены относительно соответствующих

значений здоровых людей [50, 137, 197]. Рост концентрации неоптерина начинается в острую фазу ВИЧ-инфекции вместе с увеличением концентрации вирусного антигена р24. Затем в период сероконверсии его содержание падает, но не достигает нормальных значений. В дальнейшем уровень метаболита неуклонно повышается и достигает максимума в терминальную стадию инфекции [206]. Определение концентрации неоптерина может быть использовано для прогноза развития заболевания [137]. Также было показано, что содержание неоптерина у пациентов с числом  $CD4^+T$ -клеток крови  $< 200$  мкл<sup>-1</sup> достоверно превышало его уровень у ВИЧ-инфицированных субъектов с количеством  $CD4^+T$ -лимфоцитов  $> 200$  мкл<sup>-1</sup> [31]. Кроме того, больные, у которых при стимуляции Т-клеток антигенами была нарушена продукция IL-2, имели более высокие уровни неоптерина, по сравнению с теми, у кого не было отмечено дефицита синтеза цитокина [66]. Таким образом, увеличение концентрации неоптерина в крови является негативным прогностическим фактором при ВИЧ-инфекции. Применение АРТ приводит к снижению его содержания у больных относительно уровня инфицированных субъектов, не получающих лечения [4, 32].

#### СХСL10 (IP-10)

Индукцированный интерфероном- $\gamma$  протеин 10 (interferon- $\gamma$ -inducible protein 10 [IP-10]) секретируется различными типами клеток: моноцитами, дендритными клетками, нейтрофилами, эозинофилами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами, астроцитами и стромальными клетками в ответ на стимуляцию IFN $\gamma$  [123, 164, 165]. Общим рецептором для СХСL9, СХСL10 и СХСL11 является CXCR3 [77]. Воздействуя на клетки, несущие CXCR3, IP-10 может вызывать их хемотаксис, апоптоз, пролиферацию [120]. СХСL10 — хемоаттрактант для различных иммунокомпетентных клеток: активированных Th1-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток,  $\gamma\delta T$ -клеток, естественных киллеров [20, 97, 122, 154, 164]. Следовательно, IP-10 представляет собой провоспалительный хемокин, который ассоциируется с развитием инфекций, наличием хронического воспаления, отторжением трансплантата, возникновением аутоиммунных процессов [6, 39, 166].

При ВИЧ-инфекции концентрация IP-10 в крови существенно увеличивается [106, 159, 163]. При этом СХСL10 коррелирует с показателем

вирусной нагрузки как в острую [117], так и хроническую стадию заболевания [75]. В культуре *in vitro* было установлено, что главным источником IP-10 при стимуляции клеток периферической крови ВИЧ-1 являются моноциты и дендритные клетки [175]. Те же авторы показали, что сигнал на индукцию синтеза хемокина, по-видимому, реализуется через TLR7/9, так как использование антагониста этих рецепторов блокировало синтез IP-10 в присутствии вируса. Проведение АРТ вызывает снижение уровня СХСL10 в крови, однако он остается повышенным относительно показателя здоровых людей [81]. Уменьшение содержания IP-10 при лечении коррелирует с ростом численности  $CD4^+T$ -лимфоцитов крови [160, 179].

#### Д-димеры

Свертывание крови приводит к образованию сгустка, основой которого является фибрин. Распад фибрина под влиянием тромбина, фактора XIIIa и плазмина сопровождается высвобождением Д-димеров [1]. Таким образом, Д-димеры являются индикаторами активации свертывающей системы крови и развития тромбоза. Следует также отметить, что процессы воспаления и свертывания крови тесно связаны между собой [63]. Известно, что при ВИЧ-инфекции существенно повышены как Д-димеры, так и CRP, и IL-6 [12, 68, 145]. Коагулопатические сдвиги у ВИЧ-инфицированных пациентов проявляются не только ростом концентрации Д-димеров, но также снижением в плазме активности антитромбина, протеина С и протеина S [100, 158]. Увеличение концентрации Д-димеров в крови имеет выраженную ассоциацию со смертностью больных [113]. Их повышенный уровень является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, но при этом не связан с возникновением оппортунистических инфекций [51, 162]. Подавление виремии при назначении АРТ ведет к снижению содержания Д-димеров в крови [27, 100].

Подводя итог, можно заключить, что ВИЧ-инфекция вызывает выраженную активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, индуцирует и поддерживает в организме системное воспаление, что сопровождается нарушением процессов свертывания крови и развитием протромботических сдвигов. Это приводит не только к усилению репликации вируса и гибели  $CD4^+T$ -лимфоцитов, но и к увеличению риска возникновения и отягощения СПИД-неассоциированных заболеваний, в первую очередь, болезней сосудов и сердца, что вносит ощутимый вклад в уровень смертности ВИЧ-инфицированных пациентов [37].

## Список литературы / References

1. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 13, pp. 2878-2887.
2. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur. Cytokine Netw.*, 1996, Vol. 7, no. 2, pp. 93-124.

3. Akila P., Prashant V., Suma M.N., Prashant S.N., Chaitra T.R. CD163 and its expanding functional repertoire. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 413, no. 7-8, pp. 669-674.
4. Amirayan-Chevillard N., Tissot-Dupont H., Obadia Y., Gallais H., Mege J.L., Capo C. Highly active antiretroviral therapy (HAART) and circulating markers of immune activation: specific effect of HAART on neopterin. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2000, Vol. 7, no. 5, pp. 832-834.
5. Ananworanich J., Kerr S.J., Jaimulwong T., Vibol U., Hansudewechakul R., Kosalaraksa P., Ngampiyaskul C., Kanjanavanit S., Wongsawat J., Luesomboon W., Apornpong T., Soulas C., Paul R., Ruxrungtham K., Puthanakit T. Soluble CD163 and monocyte populations in response to antiretroviral therapy and in relationship with neuropsychological testing among HIV-infected children. *J. Virus Erad.*, 2015, Vol. 1, no. 3, pp. 196-202.
6. Antonelli A., Ferrari S.M., Giuggioli D., Ferrannini E., Ferri C., Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2014, Vol. 13, no. 3, pp. 272-280.
7. Apetrei C., Sumpter B., Souquiere S., Chahroudi A., Makuwa M., Reed P., Ribeiro R.M., Pandrea I., Roques P., Silvestri G. Immunovirological analyses of chronically simian immunodeficiency virus SIVmnd-1 and SIVmnd-2 infected mandrills (*Mandrillus sphinx*). *J. Virol.*, 2011, Vol. 85, no. 24, pp. 13077-13087.
8. Appay V., Kelleher A.D. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2016, Vol. 11, no. 2, pp. 242-249.
9. Armah K.A., McGinnis K., Baker J., Gibert C., Butt A.A., Bryant K.J., Goetz M., Tracy R., Oursler K.K., Rimland D., Crothers K., Rodriguez-Barradas M., Crystal S., Gordon A., Kraemer K., Brown S., Gerschenson M., Leaf D.A., Deeks S.G., Rinaldo C., Kuller L.H., Justice A., Freiberg M. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 55, no. 1, pp. 126-136.
10. Aukrust P., Liabakk N.B., Muller F., Lien E., Espevik T., Froland S.S. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection-correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J. Infect. Dis.*, 1994, Vol. 169, no. 2, pp. 420-424.
11. Aukrust P., Liabakk N.B., Muller F., Espevik T. Activation of tumor necrosis factor  $\alpha$  system in HIV-1 infection: association with markers of immune activation. *Infection*, 1995, Vol. 23, no. 1, pp. 9-15.
12. Baker J., Ayenew W., Quick H., Hullsiek K.H., Tracy R., Henry K., Duprez D., Neaton J.D. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, no. 2, pp. 285-292.
13. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U., Stingelin S., Gabay C. CD14 is an acute-phase protein. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 7, pp. 4470-4479.
14. Bastidas S., Graw F., Smith M.Z., Kuster H., Gunthard H.F., Oxenius A. CD8<sup>+</sup> T cells are activated in an antigen-independent manner in HIV-infected individuals. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 4, pp. 1732-1744.
15. Bazil V., Strominger J.L. Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *J. Immunol.*, 1991, Vol. 147, no. 5, pp. 1567-1574.
16. Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M., Manches O., DaSilva I., Kavanagh D.G., Larsson M., Gorelick R.J., Lifson J.D., Bhardwaj N. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via toll-like receptor-viral RNA interactions. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 11, pp. 3265-3275.
17. Berdowska A., Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001, Vol. 26, no. 5, pp. 319-329.
18. Betts M.R., Ambrozak D.R., Douek D.C., Bonhoeffer S., Brenchley J.M., Casazza J.P., Koup R.A., Picker L.J. Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 (+) and CD8 (+) T-cell responses: relationship to viral load in untreated HIV infection. *J. Virol.*, 2001, Vol. 75, no. 24, pp. 11983-11991.
19. Biancotto A., Grivel J.C., Iglehart S.J., Vanpouille C., Lisco A., Sieg S.F., Debernardo R., Garate K., Rodriguez B., Margolis L.B., Lederman M.M. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1. *Blood*, 2007, Vol. 109, no. 10, pp. 4272-4279.
20. Bonecchi R., Bianchi G., Bordignon P.P., D'Ambrosio D., Lang R., Borsatti A., Sozzani S., Allavena P., Gray P.A., Mantovani A., Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, no. 1, pp. 129-134.
21. Borges A.H., O'Connor J.L., Phillips A.N., Ronsholt F.F., Pett S., Vjecha M.J., French M.A., Lundgren J.D., Insight S., Groups E.S., the S.S.C. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 212, no. 4, pp. 585-595.
22. 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. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, no. 12, pp. 1365-1371.
23. Brenner D., Krammer P.H., Arnold R. Concepts of activated T cell death. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, Vol. 66, no. 1, pp. 52-64.
24. Budd R.C. Activation-induced cell death. *Curr. Opin. Immunol.*, 2001, Vol. 13, no. 3, pp. 356-362.
25. Bukh A.R., Melchjorsen J., Offersen R., Jensen J.M.B., Toft L., Stovring H., Ostergaard L., Tolstrup M., Sogaard O.S. Endotoxemia Is Associated with Altered Innate and Adaptive Immune Responses in Untreated HIV-1 Infected Individuals. *PloS One*, 2011, Vol. 6, e21275. doi: 10.1371/journal.pone.0021275.
26. Burdo T.H., Lentz M.R., Autissier P., Krishnan A., Halpern E., Letendre S., Rosenberg E.S., Ellis R.J., Williams K.C. Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 204, no. 1, pp. 154-163.



27. Calmy A., Gayet-Ageron A., Montecucco F., Nguyen A., Mach F., Burger F., Ubolyam S., Carr A., Ruxungham K., Hirschel B., Ananworanich J., Grp S.S. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS*, 2009, Vol. 23, no. 8, pp. 929-939.
28. Caradonna L., Amati L., Magrone T., Pellegrino N.M., Jirillo E., Caccavo D. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance. *J. Endotoxin Res.*, 2000, Vol. 6, no. 3, pp. 205-214.
29. Catalfamo M., Di Mascio M., Hu Z., Srinivasula S., Thaker V., Adelsberger J., Rupert A., Baseler M., Tagaya Y., Roby G., Rehm C., Follmann D., Lane H.C. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, no. 50, pp. 19851-19856.
30. Catalfamo M., Wilhelm C., Tcheung L., Proschan M., Friesen T., Park J.H., Adelsberger J., Baseler M., Maldarelli F., Davey R., Roby G., Rehm C., Lane C. CD4 and CD8 T cell immune activation during chronic HIV infection: roles of homeostasis, HIV, type I IFN, and IL-7. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 4, pp. 2106-2116.
31. Chadha S., Bhalla P., Gautam H., Chakravarti A., Saini S., Anuradha S., Dewan R. Utility of serum neopterin and serum IL-2 receptor levels to predict absolute CD4 T lymphocyte count in HIV infected cases. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 2013, pp. 143648.
32. Chagan-Yasutan H., Saitoh H., Ashino Y., Arikawa T., Hirashima M., Li S., Usuzawa M., Oguma S., EF O.T., Obi C.L., Hattori T. Persistent elevation of plasma osteopontin levels in HIV patients despite highly active antiretroviral therapy. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 218, no. 4, pp. 285-292.
33. Chahroudi A., Bosinger S.E., Vanderford T.H., Paiardini M., Silvestri G. Natural SIV Hosts: Showing AIDS the Door. *Science*, 2012, Vol. 335, no. 6073, pp. 1188-1193.
34. Chakir H., Lam D.K.Y., Lemay A.M., Webb J.R. 'Bystander polarization' of CD4<sup>+</sup> T cells: activation with high-dose IL-2 renders naive T cells responsive to IL-12 and/or IL-18 in the absence of TCR ligation. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, no. 7, pp. 1788-1798.
35. Chalasani G., Dai Z.H., Konieczny B.T., Baddoura F.K., Lakkis F.G. Recall and propagation of allospecific memory T cells independent of secondary lymphoid organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, no. 9, pp. 6175-6180.
36. Chapman T.J., Castrucci M.R., Padnick R.C., Bradley L.M., Topham D.J. Antigen-specific and non-specific CD4 (+) T cell recruitment and proliferation during influenza infection. *Virology*, 2005, Vol. 340, no. 2, pp. 296-306.
37. Chastain D.B., Henderson H., Stover K.R. Epidemiology and management of antiretroviral-associated cardiovascular disease. *Open AIDS J*, 2015, Vol. 9, pp. 23-37.
38. Chen A.M., Khanna N., Stohlman S.A., Bergmann C.C. Virus-specific and bystander CD8 T cells recruited during virus-induced encephalomyelitis. *J. Virol.*, 2005, Vol. 79, no. 8, pp. 4700-4708.
39. Chen L.J., Lv J., Wen X.Y., Niu J.Q. CXC chemokine IP-10: a key actor in liver disease? *Hepatol. Int.*, 2013, Vol. 7, no. 3, pp. 798-804.
40. Chou C.S., Ramilo O., Vitetta E.S. Highly purified CD25(-) resting T cells cannot be infected de novo with HIV-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, no. 4, pp. 1361-1365.
41. Damsker J.M., Hansen A.M., Caspi R.R. Th1 and Th17 cells: adversaries and collaborators. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, Vol. 1183, pp. 211-221.
42. Deeks S.G., Kitchen C.M., Liu L., Guo H., Gascon R., Narvaez A.B., Hunt P., Martin J.N., Kahn J.O., Levy J., McGrath M.S., Hecht F.M. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4<sup>+</sup> T-cell changes independent of viral load. *Blood*, 2004, Vol. 104, no. 4, pp. 942-947.
43. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 141-155.
44. Deeks S.G., Tracy R., Douek D.C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*, 2013, Vol. 39, no. 4, pp. 633-645.
45. Devadas K., Biswas S., Haleygirisetty M., Wood O., Ragupathy V., Lee S., Hewlett I. Analysis of Host Gene Expression Profile in HIV-1 and HIV-2 Infected T-Cells. *PloS One*, 2016, Vol. 11, e0147421.
46. Diehl S., Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol. Immunol.*, 2002, Vol. 39, no. 9, pp. 531-536.
47. Diez-Ruiz A., Tilz G.P., Zangerle R., Baier-Bitterlich G., Wachter H., Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur. J. Haematol.*, 1995, Vol. 54, no. 1, pp. 1-8.
48. Doisne J.M., Urrutia A., Lacabartz-Porret C., Goujard C., Meyer L., Chaix M.L., Sinet M., Venet A. CD8<sup>+</sup> T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 4, pp. 2410-2418.
49. Douek D.C., Betts M.R., Hill B.J., Little S.J., Lempicki R., Metcalf J.A., Casazza J., Yoder C., Adelsberger J.W., Stevens R.A., Baseler M.W., Keiser P., Richman D.D., Davey R.T., Koup R.A. Evidence for increased T cell turnover and decreased thymic output in HIV infection. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 11, pp. 6663-6668.
50. Dukes C.S., Matthews T.J., Rivadeneira E.D., Weinberg J.B. Neopterin production by HIV-1-infected mononuclear phagocytes. *J. Leuk. Biol.*, 1994, Vol. 56, no. 5, pp. 650-653.
51. Duprez D.A., Kuller L.H., Tracy R., Otvos J., Cooper D.A., Hoy J., Neuhaus J., Paton N.I., Friis-Moller N., Lampe F., Liappis A.P., Neaton J.D., Grp I.S.S. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*, 2009, Vol. 207, no. 2, pp. 524-529.
52. Duprez D.A., Neuhaus J., Kuller L.H., Tracy R., Bellosso W., De Wit S., Drummond F., Lane H.C., Ledergerber B., Lundgren J., Nixon D., Paton N.I., Prineas R.J., Neaton J.D., Grp I.S.S. Inflammation, Coagulation and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals. *PloS One*, 2012, Vol. 7, e44454.

53. Durand M., Sheehy O., Baril J.G., Leloirier J., Tremblay C.L. Association Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy, and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Quebec's Public Health Insurance Database. *JAIDS*, 2011, Vol. 57, no. 3, pp. 245-253.
54. Dutertre C.A., Amraoui S., DeRosa A., Jourdain J.P., Vimeux L., Goguet M., Degrelle S., Feuillet V., Liovat A.S., Muller-Trutwin M., Decroix N., Deveau C., Meyer L., Goujard C., Loulergue P., Launay O., Richard Y., Hosmalin A. Pivotal role of M-DC8 (+) monocytes from viremic HIV-infected patients in TNF alpha overproduction in response to microbial products. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 11, pp. 2259-2268.
55. Eggena M.P., Barugahare B., Okello M., Mutyala S., Jones N., Ma Y.F., Kityo C., Mugenyi P., Cao H. T cell activation in HIV-seropositive Ugandans: Differential associations with viral load, CD4 (+) T cell depletion, and coinfection. *J. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 191, no. 5, pp. 694-701.
56. Engelberts I., Moller A., Schoen G.J.M., Vanderlinden C.J., Buurman W.A. Evaluation of measurement of human TNF in plasma by ELISA. *Lymphokine Cytok. Res.*, 1991, Vol. 10, no. 1-2, pp. 69-76.
57. Ershler W.B., Sun W.H., Binkley N., Gravenstein S., Volk M.J., Kamoske G., Klopp R.G., Roecker E.B., Daynes R.A., Weindrich R. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and *in vitro* production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytok. Res.*, 1993, Vol. 12, no. 4, pp. 225-230.
58. Estes J.D., Harris L.D., Klatt N.R., Tabb B., Pittaluga S., Paiardini M., Barclay G.R., Smedley J., Pung R., Oliveira K.M., Hirsch V.M., Silvestri G., Douek D.C., Miller C.J., Haase A.T., Lifson J., Brenchley J.M. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, e1001052. doi: 10.1371/journal.ppat.1001052.
59. Etzerodt A., Moestrup S.K. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid. Redox Signal*, 2013, Vol. 18, no. 17, pp. 2352-2363.
60. Evans T.G., Bonnez W., Soucier H.R., Fitzgerald T., Gibbons D.C., Reichman R.C. Highly active antiretroviral therapy results in a decrease in CD8 (+) T cell activation and preferential reconstitution of the peripheral CD4 (+) T cell population with memory rather than naive cells. *Antivir. Res.*, 1998, Vol. 39, no. 3, pp. 163-173.
61. Fitch K.V., Srinivasa S., Abbara S., Burdo T.H., Williams K.C., Eneh P., Lo J., Grinspoon S.K. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 208, no. 11, pp. 1737-1746.
62. Fogli M., Costa P., Murdaca G., Setti M., Mingari M.C., Moretta L., Moretta A., De Maria A. Significant NK cell activation associated with decreased cytolytic function in peripheral blood of HIV-1-infected patients. *Eur. J. Immunol.*, 2004, Vol. 34, no. 8, pp. 2313-2321.
63. Foley J.H., Conway E.M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 9, pp. 1392-1408.
64. Frings W., Dreier J., Sorg C. Only the soluble form of the scavenger receptor CD163 acts inhibitory on phorbol ester-activated T-lymphocytes, whereas membrane-bound protein has no effect. *FEBS Lett.*, 2002, Vol. 526, no. 1-3, pp. 93-96.
65. Fry T.J., Mackall C.L. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 11, pp. 6571-6576.
66. Fuchs D., Shearer G.M., Boswell R.N., Clerici M., Reibnegger G., Werner E.R., Zajac R.A., Wachter H. Increased serum neopterin in patients with HIV-1 infection is correlated with reduced *in vitro* interleukin-2 production. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, Vol. 80, no. 1, pp. 44-48.
67. Funderburg N., Luciano A.A., Jiang W., Rodriguez B., Sieg S.F., Lederman M.M. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS One*, 2008, Vol. 3, e1915. doi: 10.1371/journal.pone.0001915.
68. Funderburg N.T., Mayne E., Sieg S.F., Asaad R., Jiang W., Kalinowska M., Luciano A.A., Stevens W., Rodriguez B., Brenchley J.M., Douek D.C., Lederman M.M. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to *in vivo* coagulation and immune activation. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 2, pp. 161-167.
69. Giorgi J.V., Detels R. T-cell subset alterations in HIV-infected homosexual men: NIAID Multicenter AIDS cohort study. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1989, Vol. 52, no. 1, pp. 10-18.
70. 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. *J. Infect. Dis.*, 1999, Vol. 179, no. 4, pp. 859-870.
71. Godfried M.H., Vanderpoll T., Jansen J., Romijn J.A., Schattenkerk J.K.M.E., Endert E., Vandeventer S.J.H., Sauerwein H.P. Soluble Receptors for Tumor-Necrosis-Factor – a Putative Marker of Disease Progression in HIV-Infection. *AIDS*, 1993, Vol. 7, no. 1, pp. 33-36.
72. Godfried M.H., Vanderpoll T., Weverling G.J., Mulder J.W., Jansen J., Vandeventer S.J.H., Sauerwein H.P. Soluble Receptors for Tumor-Necrosis-Factor as Predictors of Progression to Aids in Asymptomatic Human-Immunodeficiency-Virus Type-1 Infection. *J. Infect. Dis.*, 1994, Vol. 169, no. 4, pp. 739-745.
73. Goldrath A.W., Bevan M.J. Low-affinity ligands for the TCR drive proliferation of mature CD8 (+) T cells in lymphopenic hosts. *Immunity*, 1999, Vol. 11, no. 2, pp. 183-190.
74. Gordon S.N., Cervasi B., Odorizzi P., Silverman R., Abera F., Ginsberg G., Estes J.D., Paiardini M., Frank I., Silvestri G. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-infected individuals. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 9, pp. 5169-5179.
75. Gray C.M., Hong H.A., Young K., Lewis D.A., Fallows D., Manca C., Kaplan G. Plasma interferon-gamma-inducible protein 10 can be used to predict viral load in HIV-1-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2013, Vol. 63, no. 3, pp. e115-116.

76. Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol. Rev.*, 2003, Vol. 193, pp. 70-81.
77. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 in T cell function. *Exp. Cell. Res.*, 2011, Vol. 317, no. 5, pp. 620-631.
78. Grootjans J., Thuijls G., Verdam F., Derikx J.P., Lenaerts K., Buurman W.A. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2010, Vol. 2, no. 3, pp. 61-69.
79. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Sousa A.E., Victorino R.M., Paul W.E. CD4<sup>+</sup> T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat. Med.*, 2002, Vol. 8, no. 4, pp. 319-323.
80. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W.E., Picker L.J. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, no. 3, pp. 289-295.
81. Guihot A., Dentone C., Assoumou L., Parizot C., Calin R., Seang S., Soulie C., Marcelin A.G., Calvez V., Autran B., Katlama C., Costagliola D., Carcelain G. Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia. *AIDS*, 2016, Vol. 30, no. 2, pp. 327-330.
82. Hanson A., Sarr A.D., Shea A., Jones N., Mboup S., Kanki P., Cao H.Y. Distinct profile of T cell activation in HIV type 2 compared to HIV type 1 infection: Differential mechanism for immunoprotection. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 2005, Vol. 21, no. 9, pp. 791-798.
83. Hasegawa A., Liu H.N., Ling B.H., Borda J.T., Alvarez X., Sugimoto C., Vinet-Oliphant H., Kim W.K., Williams K.C., Ribeiro R.M., Lackner A.A., Veazey R.S., Kuroda M.J. The level of monocyte turnover predicts disease progression in the macaque model of AIDS. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 14, pp. 2917-2925.
84. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H., Roos M.T., Coutinho R.A., Lange J.M., Hamann D., Prins M., Miedema F. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*, 2003, Vol. 17, no. 13, pp. 1881-1888.
85. Hearps A.C., Martin G.E., Angelovich T.A., Cheng W.J., Maisa A., Landay A.L., Jaworowski A., Crowe S.M. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell*, 2012, Vol. 11, no. 5, pp. 867-875.
86. Hellerstein M., Hanley M.B., Cesar D., Siler S., Papageorgopoulos C., Wieder E., Schmidt D., Hoh R., Neese R., Macallan D., Deeks S., McCune J.M. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat. Med.*, 1999, Vol. 5, no. 1, pp. 83-89.
87. Hintz K.A., Rassias A.J., Wardwell K., Moss M.L., Morganelli P.M., Pioli P.A., Givan A.L., Wallace P.K., Yeager M.P., Guyre P.M. Endotoxin induces rapid metalloproteinase-mediated shedding followed by up-regulation of the monocyte hemoglobin scavenger receptor CD163. *J. Leuk. Biol.*, 2002, Vol. 72, no. 4, pp. 711-717.
88. Hober D., Benyoucef S., Delannoy A.S., deGroote D., Ajana F., Mouton Y., Wattré P. High plasma level of soluble tumor necrosis factor receptor type II (sTNFR<sub>II</sub>) in asymptomatic HIV-1-infected patients. *Infection*, 1996, Vol. 24, no. 3, pp. 213-217.
89. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm. Res.*, 2003, Vol. 52, no. 8, pp. 313-321.
90. Hogger P., Dreier J., Droste A., Buck F., Sorg C. Identification of the integral membrane protein RM3/1 on human monocytes as a glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family (CD163). *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 4, pp. 1883-1890.
91. Hogger P., Sorg C. Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, Vol. 288, no. 4, pp. 841-843.
92. Hoshino S., Konishi M., Mori M., Shimura M., Nishitani C., Kuroki Y., Koyanagi Y., Kano S., Itabe H., Ishizaka Y. HIV-1 Vpr induces TLR4/MyD88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. *J. Leuk. Biol.*, 2010, Vol. 87, no. 6, pp. 1133-1143.
93. Huang A., Zhang Y.Y., Chen K., Hatakeyama K., Keaney J.F., Jr. Cytokine-stimulated GTP cyclohydrolase I expression in endothelial cells requires coordinated activation of nuclear factor-kappaB and Stat1/Stat3. *Circ. Res.*, 2005, Vol. 96, no. 2, pp. 164-171.
94. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E., McCune J.M., Roland M., Page-Shafer K., Hsue P., Emu B., Krone M., Lampiris H., Douek D., Martin J.N., Deeks S.G. Relationship between T cell activation and CD4 (+) T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 197, no. 1, pp. 126-133.
95. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E., Epling L., Teague J., Jacobson M.A., Tracy R.P., Corey L., Deeks S.G. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4 (+) T cell recovery on antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, no. 10, pp. 1474-1483.
96. Jalbert E., Crawford T.Q., D'Antoni M.L., Keating S.M., Norris P.J., Nakamoto B.K., Seto T., Parikh N.I., Shikuma C.M., Ndhlovu L.C., Barbour J.D. IL-1 $\beta$  enriched monocytes mount massive IL-6 responses to common inflammatory triggers among chronically HIV-1 infected adults on stable anti-retroviral therapy at risk for cardiovascular disease. *PloS One*, 2013, Vol. 8, e75500. doi: 10.1371/journal.pone.0075500.
97. Janatpour M.J., Hudak S., Sathe M., Sedgwick J.D., McEvoy L.M. Tumor necrosis factor-dependent segmental control of MIG expression by high endothelial venules in inflamed lymph nodes regulates monocyte recruitment. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 9, pp. 1375-1384.
98. Jansen J., Vanderpoll T., Levi M., Tencate H., Gallati H., Tencate J.W., Vandeventer S.J.H. Inhibition of the Release of Soluble Tumor-Necrosis-Factor Receptors in Experimental Endotoxemia by an Antitumor Necrosis Factor-Alpha Antibody. *J. Clin. Immunol.*, 1995, Vol. 15, no. 1, pp. 45-50.
99. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P., Sieg S.F., Haley K., Rodriguez B., Landay A., Martin J., Sinclair E., Asher A.I., Deeks S.G., Douek D.C., Brenchley J.M. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the

magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 199, no. 8, pp. 1177-1185.

100. Jong E., Louw S., Meijers J.C.M., de Kruif M.D., ten Cate H., Buller H.R., Mulder J.W., van Gorp E.C.M. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care Stds*, 2009, Vol. 23, no. 12, pp. 1001-1007.

101. Judge A.D., Zhang X.H., Fujii H., Surh C.D., Sprent J. Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype CD8 (+) T cells. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 7, pp. 935-946.

102. Kalinkovich A., Engelmann H., Harpaz N., Burstein R., Barak V., Kalickman I., Wallach D., Bentwich Z. Elevated serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors (sTNF-R) in patients with HIV-infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, Vol. 89, no. 3, pp. 351-355.

103. Kamat A., Lyons J.L., Misra V., Uno H., Morgello S., Singer E.J., Gabuzda D. Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *JAIDS*, 2012, Vol. 60, no. 3, pp. 234-243.

104. Kamath A.T., Sheasby C.E., Tough D.F. Dendritic cells and NK cells stimulate bystander T cell activation in response to TLR agonists through secretion of IFN-alpha beta and IFN-gamma. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 2, pp. 767-776.

105. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., Suda T., Sakai Y., Ono T., Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*, 1996, Vol. 110, no. 2, pp. 339-343.

106. Keating S.M., Golub E.T., Nowicki M., Young M., Anastos K., Crystal H., Cohen M.H., Zhang J., Greenblatt R.M., Desai S., Wu S., Landay A.L., Gange S.J., Norris P.J., Women's Interagency H.I.V.S. The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population-based cohort of women. *AIDS*, 2011, Vol. 25, no. 15, pp. 1823-1832.

107. Kelesidis T., Kendall M.A., Yang O.O., Hodis H.N., Currier J.S. Biomarkers of Microbial Translocation and Macrophage Activation: Association With Progression of Subclinical Atherosclerosis in HIV-1 Infection. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 206, no. 10, pp. 1558-1567.

108. Kieper W.C., Troy A., Burghardt J.T., Ramsey C., Lee J.Y., Jiang H.Q., Dummer W., Shen H., Cebra J.J., Surh C.D. Cutting edge: Recent immune status determines the source of antigens that drive homeostatic T cell expansion. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 6, pp. 3158-3163.

109. Klatt N.R., Estes J.D., Sun X., Ortiz A.M., Barber J.S., Harris L.D., Cervasi B., Yokomizo L.K., Pan L., Vinton C.L., Tabb B., Canary L.A., Dang Q., Hirsch V.M., Alter G., Belkaid Y., Lifson J.D., Silvestri G., Milner J.D., Paiardini M., Haddad E.K., Brenchley J.M. Loss of mucosal CD103<sup>+</sup> DCs and IL-17<sup>+</sup> and IL-22<sup>+</sup> lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. *Mucosal Immunol.*, 2012, Vol. 5, no. 6, pp. 646-657.

110. Klatt N.R., Funderburg N.T., Brenchley J.M. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 6-13.

111. Kovacs J.A., Lempicki R.A., Sidorov I.A., Adelsberger J.W., Herpin B., Metcalf J.A., Sereti I., Polis M.A., Davey R.T., Tavel J., Falloon J., Stevens R., Lambert L., Dewar R., Schwartzentruber D.J., Anver M.R., Baseler M.W., Masur H., Dimitrov D.S., Lane H.C. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 12, pp. 1731-1741.

112. Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C., Sonne O., Hoffman H.J., Law S.K., Moestrup S.K. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*, 2001, Vol. 409, no. 6817, pp. 198-201.

113. Kuller L.H., Tracy R., Belloso W., De Wit S., Drummond F., Lane H.C., Ledergerber B., Lundgren J., Neuhaus J., Nixon D., Paton N.I., Neaton J.D., Group I.S.S. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.*, 2008, Vol. 5, e203. doi: 10.1371/journal.pmed.0050203.

114. Kuri-Cervantes L., de Oca G.S.M., Avila-Rios S., Hernandez-Juan R., Reyes-Teran G. Activation of NK cells is associated with HIV-1 disease progression. *J. Leuk. Biol.*, 2014, Vol. 96, no. 1, pp. 7-16.

115. Lackner A.A., Lederman M.M., Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, Vol. 2, a007005. doi: 10.1101/cshperspect.a007005.

116. Lantz M., Malik S., Slevin M.L., Olsson I. Infusion of tumor necrosis factor (TNF) causes an increase in circulating TNF-binding protein in humans. *Cytokine*, 1990, Vol. 2, no. 6, pp. 402-406.

117. Lee S., Chung Y.S., Yoon C.H., Shin Y., Kim S., Choi B.S., Kim S.S. Interferon-inducible protein 10 (IP-10) is associated with viremia of early HIV-1 infection in Korean patients. *J. Med. Virol.*, 2015, Vol. 87, no. 5, pp. 782-789.

118. Leon A., Leal L., Torres B., Lucero C., Inciarte A., Arnedo M., Plana M., Vila J., Gatell J.M., Garcia F. Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients. *AIDS*, 2015, Vol. 29, no. 6, pp. 675-681.

119. Lien E., Aukrust P., Sundan A., Muller F., Froland S.S., Espevik T. Elevated levels of serum-soluble CD14 in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: Correlation to disease progression and clinical events. *Blood*, 1998, Vol. 92, no. 6, pp. 2084-2092.

120. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V., Singh N., Wilson N.O., Stiles J.K. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 121-130.

121. Liu Z., Cumberland W.G., Hultin L.E., Kaplan A.H., Detels R., Giorgi J.V. CD8 (+) T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J. Acq. Immun. Def. Synd.*, 1998, Vol. 18, no. 4, pp. 332-340.

122. Loetscher M., Gerber B., Loetscher P., Jones S.A., Piali L., Clark-Lewis I., Baggiolini M., Moser B. Chemokine receptor specific for IP10 and Mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1996, Vol. 184, no. 3, pp. 963-969.

123. Luster A.D., Ravetch J.V. Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10). *J. Exp. Med.*, 1987, Vol. 166, no. 4, pp. 1084-1097.
124. Manel N., Hogstad B., Wang Y., Levy D.E., Unutmaz D., Littman D.R. A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature*, 2010, Vol. 467, no. 7312, pp. 214-217.
125. Marchetti G., Gori A., Casabianca A., Magnani M., Franzetti F., Clerici M., Perno C.F., Monforte A., Galli M., Meroni L. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*, 2006, Vol. 20, no. 13, pp. 1727-1736.
126. Marchetti G., Bellistri G.M., Borghi E., Tincati C., Ferramosca S., La Francesca M., Morace G., Gori A., Monforte A.D. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4<sup>+</sup> T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, Vol. 22, no. 15, pp. 2035-2038.
127. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Merlini E., Bellistri G.M., Castagna A., Galli M., Verucchi G., Antinori A., Costantini A., Giacometti A., di Caro A., Monforte A.D., Grp I.F.S. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 (+) cell count. *AIDS*, 2011, Vol. 25, no. 11, pp. 1385-1394.
128. Marlink R., Kanki P., Thior I., Travers K., Eisen G., Siby T., Traore I., Hsieh C.C., Dia M.C., Gueye E., Hellinger J., Gueyendiaie A., Sankale J.L., Ndoye I., Mboup S., Essex M. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*, 1994, Vol. 265, no. 5178, pp. 1587-1590.
129. Martin B., Bourgeois C., Dautigny N., Lucas B. On the role of MHC class II molecules in the survival and lymphopenia-induced proliferation of peripheral CD4 (+) T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, Vol. 100, no. 10, pp. 6021-6026.
130. Martin G.E., Gouillou M., Hearps A.C., Angelovich T.A., Cheng A.C., Lynch F., Cheng W.J., Paukovics G., Palmer C.S., Novak R.M., Jaworowski A., Landay A.L., Crowe S.M. Age-associated changes in monocyte and innate immune activation markers occur more rapidly in HIV infected women. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 1, e55279. doi: 10.1371/journal.pone.0055279.
131. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp. 451-483.
132. McCune J.M., Hanley M.B., Cesar D., Halvorsen R., Hoh R., Schmidt D., Wieder E., Deeks S., Siler S., Neese R., Hellerstein M. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, Vol. 105, no. 5, pp. R1-8.
133. McKibben R.A., Margolick J.B., Grinspoon S., Li X., Palella F.J., Jr., Kingsley L.A., Witt M.D., George R.T., Jacobson L.P., Budoff M., Tracy R.P., Brown T.T., Post W.S. Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 211, no. 8, pp. 1219-1228.
134. Meier A., Alter G., Frahm N., Sidhu H., Li B., Bayhi A., Teigen N., Streeck H., Stellbrink H.J., Hellman J., van Lunzen J., Altfeld M. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded toll-like receptor ligands. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, no. 15, pp. 8180-8191.
135. Mendez-Lagares G., Romero-Sanchez M.C., Ruiz-Mateos E., Genebat M., Ferrando-Martinez S., Munoz-Fernandez M.A., Pacheco Y.M., Leal M. Long-term suppressive combined antiretroviral treatment does not normalize the serum level of soluble CD14. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 207, no. 8, pp. 1221-1225.
136. Migueles S.A., Laborico A.C., Shupert W.L., Sabbaghian M.S., Rabin R., Hallahan C.W., Van Baarle D., Kostense S., Miedema F., McLaughlin M., Ehler L., Metcalf J., Liu S.Y., Connors M. HIV-specific CD8 (+) T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, no. 11, pp. 1061-1068.
137. Mildvan D., Spritzler J., Grossberg S.E., Fahey J.L., Johnston D.M., Schock B.R., Kagan J. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 40, no. 6, pp. 853-858.
138. Min B., Yamane H., Hu-Li J., Paul W.E. Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4 T cells are regulated by different mechanisms. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 10, pp. 6039-6044.
139. Mohan M., Kaushal D., Aye P.P., Alvarez X., Veazey R.S., Lackner A.A. Focused examination of the intestinal epithelium reveals transcriptional signatures consistent with disturbances in enterocyte maturation and differentiation during the course of SIV infection. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, e60122.
140. Mohri H., Perelson A.S., Tung K., Ribeiro R.M., Ramratnam B., Markowitz M., Kost R., Hurley A., Weinberger L., Cesar D., Hellerstein M.K., Ho D.D. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 9, pp. 1277-1287.
141. Moller H.J. Soluble CD163. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2012, Vol. 72, no. 1, pp. 1-13.
142. Moniuszko M., Kowal K., Rusak M., Pietruczuk M., Dabrowska M., Bodzenta-Lukaszyk A. Monocyte CD163 and CD36 expression in human whole blood and isolated mononuclear cell samples: influence of different anticoagulants. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, Vol. 13, no. 6, pp. 704-707.
143. Murali-Krishna K., Lau L.L., Sambhara S., Lemonnier F., Altman J., Ahmed R. Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice. *Science*, 1999, Vol. 286, no. 5443, pp. 1377-1381.
144. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., Arsenault A.L., Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathogens*, 2010, Vol. 6, e1000852. doi: 10.1371/journal.ppat.1000852.
145. Neuhaus J., Jacobs D.R., Baker J.V., Calmy A., Duprez D., La Rosa A., Kuller L.H., Pett S.L., Ristola M., Ross M.J., Shlipak M.G., Tracy R., Neaton J.D., Grp I.R., Grp S.R., Grp M.R., Adults C.A.D.Y. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, no. 12, pp. 1788-1795.

146. Neujahr D.C., Chen C.Q., Huang X., Markmann J.F., Cobbold S., Waldmann H., Sayegh M.H., Hancock W.W., Turka L.A. Accelerated memory cell homeostasis during T cell depletion and approaches to overcome it. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 8, pp. 4632-4639.
147. Norris S., Coleman A., Kuri-Cervantes L., Bower M., Nelson M., Goodier M.R. PD-1 expression on natural killer cells and CD8 (+) T cells during chronic HIV-1 infection. *Viral Immunol.*, 2012, Vol. 25, no. 4, pp. 329-332.
148. Novati S., Sacchi P., Cima S., Zuccaro V., Columpsi P., Pagani L., Filice G., Bruno R. General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, Vol. 19, no. 5, pp. 866-878.
149. Okoye A.A., Picker L.J. CD4 (+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 254, no. 1, pp. 54-64.
150. Ostler T., Pircher H., Ehl S. «Bystander» recruitment of systemic memory T cells delays the immune response to respiratory virus infection. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, no. 7, pp. 1839-1848.
151. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 254, pp. 78-101.
152. Paolini R., Bernardini G., Molfetta R., Santoni A. NK cells and interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015, Vol. 26, no. 2, pp. 113-120.
153. Pelsers M.M.A.L., Namiot Z., Kisielewski W., Namiot A., Januszkiewicz M., Hermens W.T., Glatz J.F.C. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin. Biochem.*, 2003, Vol. 36, no. 7, pp. 529-535.
154. Penna G., Sozzani S., Adorini L. Cutting edge: selective usage of chemokine receptors by plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 4, pp. 1862-1866.
155. Perkins M.R., Bartha I., Timmer J.K., Liebner J.C., Wolinsky D., Gunthard H.F., Hauser C., Bernasconi E., Hoffmann M., Calmy A., Battegay M., Telenti A., Douek D.C., Fellay J., Study S.H.C. The interplay between host genetic variation, viral replication, and microbial translocation in untreated HIV-infected individuals. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 212, no. 4, pp. 578-584.
156. Pijls K.E., Jonkers D.M.A.E., Elamin E.E., Masclee A.A.M., Koek G.H. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature. *Liver Int.*, 2013, Vol. 33, no. 10, pp. 1457-1469.
157. Pinckard J.K., Sheehan K.C.F., Arthur C.D., Schreiber R.D. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors *in vivo*. *J. Immunol.*, 1997, Vol. 158, no. 8, pp. 3869-3873.
158. Pontrelli G., Martino A.M., Tchidjou H.K., Citton R., Mora N., Rava L., Tozzi A.E., Palma P., Muraca M., Franco E., Rossi P., Bernardi S. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *Aids*, 2010, Vol. 24, no. 8, pp. 1145-1151.
159. Ramirez L.A., Arango T.A., Thompson E., Naji M., Tebas P., Boyer J.D. High IP-10 levels decrease T cell function in HIV-1-infected individuals on ART. *J. Leuk. Biol.*, 2014, Vol. 96, no. 6, pp. 1055-1063.
160. Relucio K.I., Beernink H.T., Chen D., Israelski D.M., Kim R., Holodniy M. Proteomic analysis of serum cytokine levels in response to highly active antiretroviral therapy (HAART). *J. Proteome Res.*, 2005, Vol. 4, no. 2, pp. 27-231.
161. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am. Heart J.*, 2004, Vol. 148, no. 1, pp. S19-S26.
162. Rodger A.J., Fox Z., Lundgren J.D., Kuller L.H., Boesecke C., Gey D., Skoutelis A., Goetz M.B., Phillips A.N., Management I.S. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 200, no. 6, pp. 973-983.
163. Roe B., Coughlan S., Hassan J., Grogan A., Farrell G., Norris S., Bergin C., Hall W.W. Elevated serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J. Infect. Dis.*, 2007, Vol. 196, no. 7, pp. 1053-1057.
164. Romagnani P., Annunziato F., Lazzeri E., Cosmi L., Beltrame C., Lasagni L., Galli G., Francalanci M., Manetti R., Marra F., Vanini V., Maggi E., Romagnani S. Interferon-inducible protein 10, monokine induced by interferon gamma, and interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant are produced by thymic epithelial cells and attract T-cell receptor (TCR) alphabeta<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> single-positive T cells, TCRgammadelta<sup>+</sup> T cells, and natural killer-type cells in human thymus. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 3, pp. 601-607.
165. Romagnani P., Lazzeri E., Lasagni L., Mavilia C., Beltrame C., Francalanci M., Rotondi M., Annunziato F., Maurenzig L., Cosmi L., Galli G., Salvadori M., Maggi E., Serio M. IP-10 and Mig production by glomerular cells in human proliferative glomerulonephritis and regulation by nitric oxide. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, Vol. 13, no. 1, pp. 53-64.
166. Romagnani P., Crescioli C. CXCL10: a candidate biomarker in transplantation. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 413, no. 17-18, pp. 1364-1373.
167. Sachsenberg N., Perelson A.S., Yerly S., Schockmel G.A., Leduc D., Hirschel B., Perrin L. Turnover of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocytes in HIV-1 infection as measured by Ki-67 antigen. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, no. 8, pp. 1295-1303.
168. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E., Pedersen C., Ruxrungtham K., Lewin S.R., Emery S., Neaton J.D., Brenchley J.M., Deeks S.G., Sereti I., Douek D.C., Grp I.S.S. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, no. 6, pp. 780-790.
169. Schaer D.J., Boretti F.S., Schoedon G., Schaffner A. Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Br. J. Haematol.*, 2002, Vol. 119, no. 1, pp. 239-243.
170. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2014, Vol. 25, no. 4, pp. 453-472.
171. Sharpstone D., Neild P., Crane R., Taylor C., Hodgson C., Sherwood R., Gazzard B., Bjarnason I. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut*, 1999, Vol. 45, no. 1, pp. 70-76.

172. Shive C.L., Biancotto A., Funderburg N.T., Pilch-Cooper H.A., Valdez H., Margolis L., Sieg S.F., McComsey G.A., Rodriguez B., Lederman M.M. HIV-1 is not a major driver of increased plasma IL-6 levels in chronic HIV-1 disease. *JAIDS*, 2012, Vol. 61, no. 2, pp. 145-152.
173. Shive C.L., Jiang W., Anthony D.D., Lederman M.M. Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation. *AIDS*, 2015, Vol. 29, no. 10, pp. 1263-1265.
174. Silvestri G., Sodora D.L., Koup R.A., Paiardini M., O'Neil S.P., McClure H.M., Staprans S.I., Feinberg M.B. Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity*, 2003, Vol. 18, no. 3, pp. 441-452.
175. Simmons R.P., Scully E.P., Groden E.E., Arnold K.B., Chang J.J., Lane K., Lifson J., Rosenberg E., Lauffenburger D.A., Altfeld M. HIV-1 infection induces strong production of IP-10 through TLR7/9-dependent pathways. *AIDS*, 2013, Vol. 27, no. 16, pp. 2505-2517.
176. Smith A.J., Schacker T.W., Reilly C.S., Haase A.T. A role for syndecan-1 and claudin-2 in microbial translocation during HIV-1 infection. *JAIDS*, 2010, Vol. 55, no. 3, pp. 306-315.
177. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L., Haygreen E.A., Taylor E., Heitman J., Lebedeva M., DeCamp A., Li D.F., Grove D., Self S.G., Borrow P. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, no. 8, pp. 3719-3733.
178. Stevenson M., Stanwick T.L., Dempsey M.P., Lamonica C.A. HIV-1 replication is controlled at the level of T-cell activation and proviral integration. *Embo J.*, 1990, Vol. 9, no. 5, pp. 1551-1560.
179. Stylianou E., Aukrust P., Bendtzen K., Muller F., Froland S.S. Interferons and interferon (IFN)-inducible protein 10 during highly active anti-retroviral therapy (HAART) – possible immunosuppressive role of IFN-alpha in HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, Vol. 119, no. 3, pp. 479-485.
180. Subramanian S., Tawakol A., Burdo T.H., Abbasa S., Wei J., Vijayakumar J., Corsini E., Abdelbaky A., Zanni M.V., Hoffmann U., Williams K.C., Lo J., Grinspoon S.K. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*, 2012, Vol. 308, no. 4, pp. 379-386.
181. Sulahian T.H., Hogger P., Wahner A.E., Wardwell K., Goulding N.J., Sorg C., Droste A., Stehling M., Wallace P.K., Morganelli P.M., Guyre P.M. Human monocytes express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155. *Cytokine*, 2000, Vol. 12, no. 9, pp. 1312-1321.
182. Surh C.D., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T cells. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 6, pp. 848-862.
183. Swain S.L., Hu H., Huston G. Class II-independent generation of CD4 memory T cells from effectors. *Science*, 1999, Vol. 286, no. 5443, pp. 1381-1383.
184. Takeda S., Rodewald H.R., Arakawa H., Bluethmann H., Shimizu T. MHC class II molecules are not required for survival of newly generated CD4<sup>+</sup> T cells, but affect their long-term life span. *Immunity*, 1996, Vol. 5, no. 3, pp. 217-228.
185. Tan J.T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K.I., Surh C.D. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, no. 15, pp. 8732-8737.
186. Tanchot C., Lemonnier F.A., Perarnau B., Freitas A.A., Rocha B. Differential requirements for survival and proliferation of CD8 naive or memory T cells. *Science*, 1997, Vol. 276, no. 5321, pp. 2057-2062.
187. Targan S.R., Landers C.J., Yang H.Y., Lodes M.J., Cong Y.Z., Papadakis K.A., Vasilias E., Elson C.O., Hersher R.M. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, Vol. 128, no. 7, pp. 2020-2028.
188. Tchao N.K., Turka L.A. Lymphodepletion and homeostatic proliferation: Implications for transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2012, Vol. 12, no. 5, pp. 1079-1090.
189. Thieblemont N., Weiss L., Sadeghi H.M., Estcourt C., HaeflnerCavaillon N. CD14 (low) CD16 (high): A cytokine-producing monocyte subset which expands during human immunodeficiency virus infection. *Eur. J. Immunol.*, 1995, Vol. 25, no. 12, pp. 3418-3424.
190. Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Herwijnen M.J., John S., Taams L.S. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 49, pp. 19446-19451.
191. Tilling R., Kinloch S., Goh L.E., Cooper D., Perrin L., Lampe F., Zaunders J., Hoen B., Tsoukas C., Andersson J., Janossy G., Grp Q.S. Parallel decline of CD8<sup>+</sup>/CD38<sup>++</sup> T cells and viraemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS*, 2002, Vol. 16, no. 4, pp. 589-596.
192. Tough D.F., Borrow P., Sprent J. Induction of bystander T cell proliferation by viruses and type I interferon *in vivo*. *Science*, 1996, Vol. 272, no. 5270, pp. 1947-1950.
193. Tough D.F., Sprent J. Anti-viral immunity: Spotting virus-specific T cells. *Curr. Biol.*, 1998, Vol. 8, no. 14, pp. R498-R501.
194. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2007, Vol. 92, no. 7, pp. 2506-2512.
195. Trzonkowski P., Mysliwska J., Pawelec G., Mysliwski A. From bench to bedside and back: the SENIEUR Protocol and the efficacy of influenza vaccination in the elderly. *Biogerontology*, 2009, Vol. 10, no. 1, pp. 83-94.
196. Unutmaz D., Pileri P., Abrignani S. Antigen-independent activation of naive and memory resting T-cells by a cytokine combination. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 180, no. 3, pp. 1159-1164.
197. Uysal H.K., Sohrabi P., Habip Z., Saribas S., Kocazeybek E., Seyhan F., Caliskan R., Bonabi E., Yuksel P., Birinci I., Uysal O., Kocazeybek B. Neopterin and soluble CD14 levels as indicators of immune activation in cases with indeterminate pattern and true positive HIV-1 infection. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 3, e0152258.

198. Vallelian F, Schaer C.A., Kaempfer T., Gehrig P., Duerst E., Schoedon G., Schaer D.J. Glucocorticoid treatment skews human monocyte differentiation into a hemoglobin-clearance phenotype with enhanced heme-iron recycling and antioxidant capacity. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 24, pp. 5347-5356.
199. van Snick J. Interleukin-6 – an Overview. *Annu. Rev. Immunol.*, 1990, Vol. 8, no. pp. 253-278.
200. Wang L., Llorente C., Hartmann P., Yang A.M., Chen P., Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *J. Immunol. Methods*, 2015, Vol. 421, no. pp. 44-53.
201. Weaver L.K., Pioli P.A., Wardwell K., Vogel S.N., Guyre P.M. Up-regulation of human monocyte CD163 upon activation of cell-surface Toll-like receptors. *J. Leuk. Biol.*, 2007, Vol. 81, no. 3, pp. 663-671.
202. Werner E.R., Werner-Felmayer G., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Wels G., Yim J.J., Pfeleiderer W., Wachter H. 6-Pyruvoyl tetrahydropterin synthase assay in extracts of cultured human cells using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection of biopterin. *J. Chromatogr.*, 1991, Vol. 570, no. 1, pp. 43-50.
203. Wiercinska-Drapalo A., Flisiak R., Jaroszewicz J., Prokopowicz D. Increased plasma transforming growth factor-beta(1) is associated with disease progression in HIV-1-infected patients. *Viral Immunol.*, 2004, Vol. 17, no. 1, pp. 109-113.
204. Williams L., Jarai G., Smith A., Finan P. IL-10 expression profiling in human monocytes. *J. Leuk. Biol.*, 2002, Vol. 72, no. 4, pp. 800-809.
205. Wilson E.M.P., Singh A., Hullsiek K.H., Gibson D., Henry W.K., Lichtenstein K., Onen N.F., Kojic E., Patel P., Brooks J.T., Sereti I., Baker J.V., Era U.N.H.H.A. Monocyte-activation phenotypes are associated with biomarkers of inflammation and coagulation in chronic HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 210, no. 9, pp. 1396-1406.
206. Wirleitner B., Schroeksadel K., Winkler C., Fuchs D. Neopterin in HIV-1 infection. *Mol. Immunol.*, 2005, Vol. 42, no. 2, pp. 183-194.
207. Yan N., Regalado-Magdos A.D., Stiggelbout B., Lee-Kirsch M.A., Lieberman J. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 11, pp. 1005-1013.
208. Yoshida H., Hashizume M., Suzuki M., Mihara M. Anti-IL-6 receptor antibody suppressed T cell activation by inhibiting IL-2 production and inducing regulatory T cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, Vol. 634, no. 1-3, pp. 178-183.
209. Zack J.A., Arrigo S.J., Weitsman S.R., Go A.S., Haislip A., Chen I.S.Y. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes – molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell*, 1990, Vol. 61, no. 2, pp. 213-222.
210. Zangerle R., Gallati H., Sarcelletti M., Wachter H., Fuchs D. Tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Immunol. Lett.*, 1994, Vol. 41, no. 2-3, pp. 229-234.
211. Zangerle R., Gallati H., Sarcelletti M., Weiss G., Denz H., Wachter H., Fuchs D. Increased serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *JAIDS*, 1994, Vol. 7, no. 1, pp. 79-85.
212. Zangerle R., Steinhuber S., Sarcelletti M., Dierich M.P., Wachter H., Fuchs D., Most J. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1-infected individuals. *Int. Arch. Allergy Imm.*, 1998, Vol. 116, no. 3, pp. 228-239.
213. Zapater P., Frances R., Gonzalez-Navajas J.M., de la Hoz M.A., Moreu R., Pascual S., Monfort D., Montoliju S., Vila C., Escudero A., Torras X., Girera I., Llanos L., Guarner-Argente C., Palazon J.M., Carnicer F., Bellot P., Guarner C., Planas R., Sola R., Serra M.A., Munoz C., Perez-Mateo M., Such J. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2008, Vol. 48, no. 6, pp. 1924-1931.
214. Zhang X., Sun S., Hwang I., Tough D.F., Sprent J. Potent and selective stimulation of memory-phenotype CD8<sup>+</sup> T cells *in vivo* by IL-15. *Immunity*, 1998, Vol. 8, no. 5, pp. 591-599.
215. Zwadlo G., Voegeli R., Schulze Osthoff K., Sorg C. A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Exp. Cell. Biol.*, 1987, Vol. 55, no. 6, pp. 295-304.

**Авторы:**

**Шмагель К.В.** — д.м.н., заведующий лабораторией экологической иммунологии ГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН; ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

**Шмагель Н.Г.** — к.м.н., врач-иммунолог ГКУЗ «Пермский краевой центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

**Черешнев В.А.** — д.м.н., академик РАН, директор ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург; ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

**Authors:**

**Shmagel K.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Perm State University, Perm, Russian Federation

**Shmagel N.G.**, PhD (Medicine), Clinical Immunologist, Perm Regional Center for Protection against AIDS and Infectious Diseases; Perm State University, Perm, Russian Federation

**Chereshnev V.A.**, PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Perm State University, Perm, Russian Federation

Поступила 17.11.2016  
Принята к печати 26.01.2017

Received 17.11.2016  
Accepted 26.01.2017