

# ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ

Кетлинский С.А.

ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург

**Резюме.** В последние годы интенсивные исследования были посвящены выяснению механизмов патогенеза прогрессии ВИЧ-ассоциированной болезни. В дополнение к прогрессивному снижению и дисфункции CD4<sup>+</sup>T-клеток, ВИЧ-инфекция также ведет к интенсивным дефектам гуморального звена иммунной системы. Отсутствие иммунного контроля вируса, приводящее к инфицированию, является большим препятствием к лечению этого заболевания и успешному созданию вакцины против ВИЧ-инфекции. Данный обзор посвящен описанию гуморального иммунитета и нарушению функции В-лимфоцитов, которые меньше всего изучены в патогенезе ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** HIV (ВИЧ), В-клетки, апоптоз, вакцина.

*Ketlinsky S.A.*

## HUMORAL IMMUNE RESPONSE TO HIV-1 INFECTION AND ALTERED FUNCTION OF B LYMPHOCYTES

**Abstract.** Over past years, extensive studies were dedicated to pathogenetic mechanisms of HIV-associated disease. In addition to progressive decrease and dysfunction of CD4<sup>+</sup>T cells, HIV-1 infection also causes intensive defects of humoral immune links. Absence of antiviral immune control leads to infection, and this presents great obstacles when treating the disease and developing an effective vaccine against HIV-1 infection. This review article concerns some features of humoral immunity and disturbed B lymphocyte functions that are studied to lesser degree, with respect to HIV infection pathogenesis. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 183-188)

**Keywords:** HIV-1, B cells, apoptosis, vaccine.

ВИЧ-инфекция при длительном хроническом ее течении вызывает нарушения не только в клеточном иммунитете, но и в гуморальном. Известно, что ВИЧ влияет на функциональную активность В-лимфоцитов, увеличивая синтез иммуноглобулинов и, особенно, продукцию IgG. Подавляющее количество антител, несмотря на присутствие вируса, является неспецифическим и производится в количестве большем, чем нормальными В-клетками. Эта гиперпродукция иммуноглобулинов нарастает в ходе инфекции, специфические антитела к вирусным белкам составляют около 5% от всех иммуноглобулинов.

### Адрес для переписки:

Кетлинский Сергей Александрович,  
заместитель директора по научной работе НИИ  
особо чистых биопрепаратов, член-корр. РАМН,  
профессор  
ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России  
197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7.  
Тел./факс: (812) 230-49-48.  
E-mail: ketlinsky@hpb-spb.com

Характерно, что наибольшее количество антител образуется на вирусные белки Env и Gag, среди которых наиболее антигенными являются gp120 и gp41 вирусной оболочки, а также нуклеокапсидные белки p24 и p17. Однако динамика Env- и Gag-антител различна. Уровень Env-антител максимален в период прогрессии заболевания и остается высоким вплоть до смерти пациента, тогда как Gag-антитела исчезают в этот период. Естественно, что прогностически важными являются Env-антитела. Причина отсутствия протективной антивирусной функции Gag-антител и падения их уровня в разгар заболевания остается неясной [1].

Таким образом, в период острой и хронической ВИЧ-инфекции имеются нарушения в функциональной активности В-лимфоцитов, характеризующиеся следующими параметрами:

- 1) гипергаммаглобулинемия, вызываемая в основном гиперпродукцией IgG [3];
- 2) нарастание гипергаммаглобулинемии не приводит к увеличению титра ВИЧ-специфических антител [1];

3) антитела, выработанные на Env gp120 и gp41, отражают ход ВИЧ-инфекции, достигая максимума в период прогрессии заболевания;

4) анти-Gag-антитела не отражают стадии прогрессии заболевания и ассоциируются, скорее всего, с репликацией вируса, падением числа CD4 клеток и продукцией TNF $\alpha$ ;

5) в развитии ВИЧ-инфекции наблюдается неспецифическая поликлональная активация В-лимфоцитов, вызываемая прямыми (ВИЧ) и опосредованными (другие микроорганизмы, цитокины, утрата Т-хелперного контроля) путями [3];

6) химиотерапия способствует нормализации взаимоотношений между антителопродуцирующими клетками и титром антител [6].

ВИЧ-инфекция сопровождается постоянной репликацией вируса, активацией иммунной системы, утратой CD4<sup>+</sup>Т-клеток и прогрессированием заболевания у большинства инфицированных индивидуумов. Считалось, что CD4<sup>+</sup> лимфоциты являются первичной мишенью для инфицирования и репликации ВИЧ. Лимфопения, отмечаемая у пациентов с ВИЧ-инфекцией, характеризуется прежде всего утратой Т-лимфоцитов, тогда как функциональные нарушения были выявлены прежде всего в популяции В-клеток [9].

Множественные наблюдения позволили продемонстрировать, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеется выраженная гипергаммаглобулинемия, ассоциированная с необычной гиперреактивностью В-клеток, аутоиммунными манифестациями, но сопровождается низким гуморальным ответом на специфический антиген *in vivo* и *in vitro*. В результате этих исследований была сформулирована концепция, что ВИЧ-инфекция сопровождается дефектами функции В-клеток [6].

До наступления эры антиретровирусной терапии (АРТ) было трудно понять механизмы участия В-клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции. Начатая в середине 1990-х годов, АРТ не только обеспечила понимание замедления и реверсии прогрессии заболевания, но также дала возможность исследовать механизмы участия В-клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции в период вирусемии и после подавления репликации вируса с помощью АРТ [22].

Выявленные нарушения функции В-клеток при ВИЧ-инфекции предполагают нарушения гуморального иммунитета. Они включают повышенные уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови и антител в лимфатических узлах, как результат увеличения площади В-клеточных фолликулов. Кроме того, была отмечена повышенная активация, пролиферация и экспрес-

сия маркеров терминальной дифференцировки на циркулирующих В-клетках [11].

Терминальная дифференцировка В-клеток ассоциируется с утратой экспрессии CD20 и CD21, отсутствием увеличения размеров В-клеток, снижением плазмацитоидных черт, а также увеличением экспрессии CD38 и CD27 [4].

В дополнение, постоянная антигенная активация В-клеток считается фактором, который увеличивает количество озлокачествленных В-клеток, что наблюдалось у ВИЧ-инфицированных больных до наступления эпохи эффективного лечения АРТ. Данные о В-клеточной гиперактивации можно оценивать как прямое доказательство возникновения репликации ВИЧ. Снижение В-клеточной гиперактивации отмечается после уменьшения ВИЧ-вирусемии вследствие применения АРТ. Показано, что АРТ уменьшает гипергаммаглобулинемию и количество В-клеток в крови, которые спонтанно секретируют иммуноглобулины. Увеличение числа В-клеток в крови с признаками терминальной дифференцировки связано с ВИЧ-вирусемией. Microarray анализ ДНК В-клеток, полученных от ВИЧ-пациентов с активной репликацией вируса и вирусемией, от ВИЧ-пациентов без вирусемии и от ВИЧ-негативных лиц, выявил, что 24% генов, обнаруженных у пациентов с гипервирусемией, не обнаруживались у ВИЧ-пациентов без вирусемии и ВИЧ-негативных лиц, что было связано, по мнению исследователей, с В-клеточной терминальной дифференцировкой.

Известно, что ВИЧ продуктивно инфицирует В-клетки *in vivo*. Было показано, что В-клетки, изолированные из крови и лимфатических узлов ВИЧ-инфицированных лиц, несут на своей поверхности вирус, способный к репликации. Это взаимодействие опосредуется прямым контактом с CD21, экспрессированном на поверхности В-клеток. Эти данные согласуются с другими работами, демонстрирующими выраженную роль CD21 в захватывании ВИЧ-вирионов, покрытых антителами и комплементом. Эта форма взаимодействия между В-клетками и вирионом, опсонизированным комплементом, часто появляется *in vivo*. Потенциальные следствия прямого связывания ВИЧ с В-клетками вызывает усиление инфицированности, которое опосредуется взаимодействием между вирионом, связывающим В-клетки с клетками-мишенями — CD4<sup>+</sup>Т-клетками. Однако относительно низкая частота В-клеток, взаимодействующих с ВИЧ в организме инфицированного индивидуума, контрастирует с высокой частотой В-клеточной дисфункции [13]. Скорее всего, дисфункция В-клеток возникает в результате непрямого действия ВИЧ

на клетки. Подобные результаты известны в отношении прямого и непрямого действия ВИЧ на CD4<sup>+</sup>T-клетки. Другим предполагаемым путем связывания В-клеток с ВИЧ является вирусный суперантиген — гликопротеин gp120 с варибельным доменом тяжелой цепи (V<sub>h</sub>3) иммуноглобулина. Ряд исследователей показали снижение (истощение) В-клеток, экспрессирующих V<sub>h</sub>3 у лиц, инфицированных ВИЧ, хотя другие авторы не подтверждают эти результаты или обнаруживают изменения в V<sub>h</sub>3 репертуаре, в результате которого не происходит взаимосвязи V<sub>h</sub>3 с gp120 [7].

При идентификации различных субпопуляций В-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц выявлено множество отклонений от нормального распределения этих субпопуляций. Соотношение В-клеточных субпопуляций нарушено не только в органах и тканях ВИЧ-инфицированных лиц, но и в периферической крови. Наивные В-клетки составляют большинство в периферической крови [16]. Число В-клеток памяти, количество которых значительно варьирует даже среди здоровых индивидуумов, уменьшается у пациентов, инфицированных ВИЧ. В-клетки памяти человека характеризуются экспрессией CD27 на поверхности клетки. Однако CD27 является также маркером В-клеточной активации и терминальной дифференцировки. Наличие CD21 маркера позволяет различить активированные и покоящиеся В-клетки [14]. В-клетки в терминальной фазе дифференцировки утрачивают экспрессию CD20 и характеризуются сниженной экспрессией CD19. Для ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусемией характерно преобладание CD27<sup>+</sup>В-клеток и, кроме этого, встречаются CD27<sup>+</sup>В-клетки, которые одновременно экспрессируют CD21<sup>lo</sup> или CD21<sup>hi</sup>. В-клетки с экспрессией только CD27 у ВИЧ-пациентов с вирусемией по численности незначительно отличаются от ВИЧ-негативных лиц. Однако плазматические клетки (CD20<sup>-</sup>/CD21<sup>lo</sup>/CD27<sup>++</sup>/CD38<sup>+++</sup>), циркулирующие в крови у здоровых людей, не превышают 1%, тогда как у ВИЧ-пациентов с вирусемией относительное содержание этих клеток увеличивается в несколько раз. Относительное число зрелых/активированных В-клеток, изолированных из миндалин, которые имеют одинаковый фенотип с недавно выявленными В-клетками памяти (CD20<sup>++</sup>/CD21<sup>lo</sup>/CD27<sup>+/+</sup>/CD38<sup>+/+</sup>), также увеличено у ВИЧ-пациентов с вирусемией. Процент этих клеток у здоровых составляет не более 5%, тогда как у ВИЧ-пациентов с вирусемией достигает 25%. Недавно было обнаружено, что у хронически инфицированных ВИЧ лиц перед проведением АРТ средний процент активированных и терминально-дифференцированных В-клеток

в периферической крови составил 29%. После 1 года эффективного АРТ (активная ретровирусная терапия) относительное число этих клеток падало до 12%. Недавно у здоровых лиц были охарактеризованы в периферической крови незрелые/переходные В-клетки. Было обнаружено, что их частота значительно увеличена при различных иммунодефицитных состояниях, включая ВИЧ-инфекцию. Эта популяция В-клеток характеризовалась экспрессией CD10 и отсутствием CD27 и составляла 30% от В-клеток периферической крови у ВИЧ-инфицированных больных по сравнению с 10% у здоровых людей. В-клетки, несущие CD10 и CD27, представлены в зрелом герминальном центре В-клеток. Их количество в периферической крови здоровых лиц составляет 2% и остается неизменным в ходе ВИЧ-инфекции. И наоборот, незрелые/переходные В-клетки могут быть разделены в дальнейшем на более зрелые (CD21<sup>hi</sup>/CD10<sup>+</sup>) и менее зрелые (CD21<sup>lo</sup>/CD10<sup>++</sup>). Последние редко встречаются в крови здоровых лиц и характерны для инфицированных ВИЧ-пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Эти пациенты имеют низкий уровень CD4<sup>+</sup>T-клеток. Взаимосвязь между незрелыми/переходными В-клетками и CD4<sup>+</sup>T-клеточной лимфопенией коррелирует с увеличением уровня цитокина IL-7, вовлекаемого в поддержание гомеостаза субпопуляции лимфоцитов при ВИЧ-инфекции [7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16].

Гибель клетки путем апоптоза является важным компонентом активации и элиминации лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Существует два главных пути реализации апоптоза: внутренний, свойственный каждой клетке, который возникает из-за недостаточности факторов выживания, что приводит к апоптозу опосредованному митохондриями, и внешний, который возникает из-за активации рецепторов программируемой клеточной гибели. При ВИЧ-инфекции оба эти пути вносят свой вклад в усиление гибели В-клеток и элиминации В-лимфоцитов из первичных и вторичных лимфоидных органов. С одной стороны, незрелые/переходные В-клетки чаще всего гибнут в результате реализации внутренних факторов апоптоза, как результат низкой экспрессии генов, членов Bcl-2 семейства, ассоциированного с выживанием клеток, включая Bcl-2 и Bcl-xL. С другой стороны, зрелые/активированные В-клетки высоко чувствительны к внешним факторам, активирующим рецепторы программируемой клеточной гибели, в результате чего увеличивается экспрессия CD95 и усиливается апоптоз в присутствии CD95 лиганда.

Учитывая, что численность обоих типов В-клеток увеличена с началом вирусной репликации у ВИЧ-инфицированных лиц, а также то,

что результаты эффективности АРТ при заболевании приводят к уменьшению апоптоза незрелых/переходных и зрелых/активированных В-клеток и сопровождаются увеличением общего числа В-клеток, можно говорить, что снижение числа В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц осуществляется путем реализации апоптоза. В связи с вышесказанным, справедливо предположить, что В-клеточная лимфома, возникающая при СПИДе, является результатом гибели нормальных В-клеток в результате апоптоза. Высокий уровень активации иммунитета и обновления В-клеток, который наблюдается при наступлении ВИЧ-репликации, вносит вклад в увеличение гибели В-клеток, индуцированного активацией рецепторов программируемой клеточной гибели. При ВИЧ-инфекции увеличивается обновление клеток, многократно показанное для  $CD4^+$  и  $CD8^+$ Т-лимфоцитов и, в меньшей степени, для В-клеток. Внутри В-клеточных компартментов вторичных лимфоидных органов зрелые активированные В-клетки характеризуются повышенным уровнем экспрессии маркеров клеточного цикла Ki-67, что позволяет предположить, что эта субпопуляция В-клеток является результатом ВИЧ-индуцированного В-клеточного обновления [17, 18].

В дополнение, зрелые/активированные В-клетки характеризуются повышенной экспрессией активационных маркеров CD80, CD86 и CD38, что предполагает их максимальную чувствительность к апоптозу, индуцированному пролиферацией и активацией. CD95 – один из множества рецепторов программируемой клеточной гибели, максимально экспрессирован на В-клетках ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусемией, что было подтверждено результатами ДНК Microarray анализа. CD95 является одним из многих антигенов, экспрессия которого индуцируется под воздействием IFN 1 типа. Так как ген IFN 1 типа может включаться под воздействием ВИЧ, из этого следует, что гены, индуцируемые IFN, могут также включаться под воздействием ВИЧ. Фенотипический анализ выявил, что экспрессия CD95 наиболее выражена на зрелых/активных В-клетках, которые также экспрессируют активационные маркеры Ki-67. Более того, было продемонстрировано, что наличие В-клеток с высоким уровнем экспрессии CD95 коррелировало с уровнем вирусемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что усиление репликации ВИЧ ассоциируется с появлением чувствительных к апоптозу популяций В-клеток, в результате чего повышается их обновление и активация. Баланс этих событий реализуется в итоге в В-клеточной лимфопении, выявляемой при исследовании периферической

крови пациентов с ВИЧ-инфекцией и вирусемией.

Эффекты ВИЧ-инфекции могут быть разделены на две категории. Первая категория связана с изменениями, которые находят свое отражение в *in vivo* феноменах, таких как гипергаммаглобулинемия, увеличение уровня аутоантител, слабый ответ на специфические антигены. Вторая категория феноменов может быть выявлена только в случае изучения *ex vivo* В-клеток, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов. В этой области за последние 25 лет достигнуты существенные успехи, так как новая техника и улучшение понимания развития В-клеток помогают выделить различные элементы дисфункции В-клеток, связанные с ВИЧ-инфекцией. Ранние наблюдения *ex vivo* были основаны на проведении исследований с использованием нефракционированных В-клеток, и поэтому было трудно оценить их результаты, сделать адекватные выводы. Недавно полученные данные основаны на изучении фракционированных В-клеток и возможности контролировать вирусную нагрузку после АРТ. Такие эксперименты позволяют объяснить, как ВИЧ-вирусемия индуцирует экспансию терминально дифференцированных В-клеток с секрецией высокого уровня иммуноглобулинов, как утрачивается ответность на специфические антигены и как формируется выраженная склонность к гибели клетки. В дополнение, повышение доли незрелых/переходных В-клеток, особенно у пациентов с прогрессивной  $CD4^+$ Т-клеточной лимфопенией, также объясняет неответность В-клеток *ex vivo* на В-клеточные стимулы. Незрелые/переходные В-клетки, как было показано, плохо отвечают на стимуляцию, быстро погибают от митохондриаль-опосредованного апоптоза. Более того, более чем 50% В-клеток периферической крови, изолированных от ВИЧ-пациентов с хронической вирусемией, являются комбинацией незрелых/переходных и зрелых/активированных В-клеточных популяций. Преобладание таких уклоняющихся от стимуляции В-клеток объясняет существовавшую компиляцию о слабом ответе всех В-клеток *in vivo* и *ex vivo* на специфический антиген.

Утрата функции В-клеток была также исследована путем восстановления событий сходных взаимодействий, которые встречаются между В-клетками и  $CD4^+$ Т-клетками после антигенной стимуляции. Однажды стимулированные В-клетки приобретают способность представления антигена, которая затем дает возможность им обеспечить помощь  $CD4^+$ Т-клеткам. Это наблюдается в части стимуляторных взаимодействий между CD80/CD86 рецепторами, экспрессия которых повышается после В-клеточной акти-

вазии и CD28 на отвечающих CD4<sup>+</sup>T-клетках. В-клеточная антиген-представляющая функция не эффективна у ВИЧ-пациентов с вирусемией, так как имеются доказательства неспособности активированных В-клеток обеспечить проведение стимулирующего сигнала через CD80/CD86 к аутологичным CD4<sup>+</sup> клеткам. Более того, CD4<sup>+</sup>T-клетки у ВИЧ-пациентов с вирусемией также не способствуют передаче этого сигнала ввиду нарушенного взаимодействия между CD40 лигандом на Т-клетках и CD40 на В-клетках. Уменьшение вирусемии после АРТ было ассоциировано с нормализацией двунаправленного взаимодействия между В-клетками и CD4<sup>+</sup>T-клетками. Нарушенное двунаправленное взаимодействие между В-клетками и CD4<sup>+</sup>T-клетками при вирусемии является одним из объяснений отсутствия ответа В-клеточных субпопуляций на антигенный стимул.

Следует отметить, что антиген-специфическая В-клеточная память на иммунизацию не нормализуется даже после проведения ВИЧ-пациентам АРТ.

До настоящего времени крайне мало внимания уделялось индукции ВИЧ-специфических В-клеток. Известно, что в циркуляции обнаруживаются значительные количества антиген-специфических В-клеток, которые коррелируют с уровнем анти-ВИЧ-антител в сыворотке крови. Однако поликлональная активация В-клеток и гипергаммаглобулинемия снижаются с уменьшением вирусемии, так же как частота ВИЧ-специфических В-клеток и анти-ВИЧ-антител при лечении АРТ. Из экспериментов на SIV моделях следует, что анти-SIV-антитела могут осуществлять контроль за репликацией вируса [21]. Важно выявить все механизмы, участвующие в подъеме и падении ВИЧ-специфического ответа В-клеток у инфицированных лиц, и понять, может ли раннее вмешательство привести к формированию вирусоспецифических нейтрализующих антител, контролирующих репликацию вируса [20].

Данные, приведенные в этом обзоре, свидетельствуют о значимой роли вирус-специфических иммуноглобулинов в ранней защите организма от ВИЧ-инфекции. После неудачных Т-клеточных вакцин против ВИЧ-инфекции многие исследователи пришли к выводу, что вакцина, представленная антителами, будет более активной, чем имевшаяся. С этой целью ведутся работы по получению моноклональных антител, связывающих вирусные эпитопы и препятствующих проникновению вируса в клетку. Однако полностью эта проблема остается не решенной. Несмотря на это, уже сейчас имеются положительные результаты по созданию принципиально новой вакцины.

## Список литературы

1. Alter G., Moody M.A. Humoral immunity to HIV-1: new insights, renewal focus // *J. Inf Dis.* — 2010. — Vol. 2. — P. 315-322.
2. DeMilito A. B lymphocytes dysfunction in HIV infection // *Curr. HIV Res.* — 2004. — Vol. 2. — P. 11-21.
3. Malaspina A., Moir S., Kottlil S., Hallahan C.W., Ehler L.A., Liu S., Planta M.A., Chun T.W., Fauci A.S. Deleterious effect of HIV-1 plasma viremia on B cell co stimulatory function // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 5965-5972.
4. Meyers J.H., Justement J.S., Hallahan C.W., Blair E.T., Sun Y.A., O'Shea M.A., Roby G., Kottlil S., Moir S., Kovacs C.M., Chun T.W., Fauci A.S. Impact of HIV on cell survival and antiviral activity of plasmacytoid dendritic cells // *PLoS ONE.* — 2007. — Vol. 2. — P. 458.
5. Miller C.J., Genesc M., Abel K., Montefiori D., Forthal D., Bost K., Li J., Favre D., McCune J.M. Antiviral antibodies are necessary for control of simian immunodeficiency virus replication // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81. — P. 5024-5035.
6. Moir S., Malaspina A., Ogwaro K.M., Donoghue E.T., Hallahan C.W., Ehler L.A., Liu S., Adelsberger J., Lapointe R., Hwu P., Baseler M., Orenstein J.M., Chun T.W., Mican J.A., Fauci A.S. HIV-1 induces phenotypic functional and perturbations of B-cells in chronically infected individuals // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 10362-10367.
7. Moir S., Malaspina A., Li Y., Chun T.W., Lowe T., Adelsberger J., Baseler M., Ehler L.A., Liu S., Davey R.T.Jr., Mican J.A., Fauci A.S. B cells of HIV-1-infected patients bind virions through CD21-complement interaction and transmit infectious virus to activated T cells // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 637-646.
8. Moir S., Malaspina A., Ho J., Wang W., Dipoto A.C., O'Shea M.A., Roby G., Mican J.M., Kottlil S., Chun T.W., Proschan M.A., Fauci A.S. Normalization of B cell counts and subpopulation following antiretroviral therapy in chronic HIV disease // *J. Infect Dis.* — 2008. — Vol. 197. — P. 527-529.
9. Moir S., Malaspina A., Pickeral O.K. Decreased survival of B cells of HIV-viremic patients mediated by altered expression of receptors of TNF super family // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200. — P. 587-594.
10. Moir S., Ogwaro K.M., Malaspina A., Vasquez J., Donoghue E.T., Hallahan C.W., Liu S., Ehler L.A., Planta M.A., Kottlil S., Chun T.W., Fauci A.S. Perturbations in B cell responsiveness to CD4<sup>+</sup> T help in HIV — infected individuals // *Proc.*

- Natl. Acad. Sci USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 6057-6062.
11. Moir S., Fauci A. Pathogenic mechanisms of B-lymphocytes dysfunction in HIV disease // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122. – P. 12-21.
12. Moir S., Fauci A. B cells in HIV infection and disease // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 9. – P. 235-245.
13. Shen X., Tomaras G.D. Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication // Curr. HIV/AIDS Rep. – 2011. – Vol. 8. – P. 23-30.
14. DeMilito A., Morch C., Sonnenberg F., Chiodi F. Loss of memory (CD27) B lymphocytes in HIV infection // AIDS. – Vol. 15. – P. 957-964.
15. Lane H.C., Masur H., Edgar L.C., Whalen G., Rook A.H., Fauci A.S. Abnormalities of B cells activation and immunoregulation in patients with the AIDS // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 309. – P. 453-458.
16. Malaspina A., Moir S., Nickle D.C., Donoghue E.T., Ogwaro K.M., Ehler L.A., Liu S., Mican J.A., Dybul M., Chun T.W., Mullins J.I., Fauci A.S. HIV-1 bound to B cells: relationship to virus replicating in CD4+ T cells and circulation in plasma // J. Virol. – 2002. – Vol. 76. – P. 8855-8863.
17. Longwe H., Gordon S., Malamba R., French N. Characterizing B cells numbers and memory B cells in HIV infected Malawian adults // BMC Infectious disease. – 2010. – Vol. 10. – P. 280-285.
18. Kardava L., Moir S., Wang S. Attenuation of HIV – associated human B exhaustion by siRNA down regulation of inhibitory receptors // J. Clin Invest – 2011. – Vol. 121. – P. 2614-2624.
19. van Grevenynghe J., Cubas R.A., Noto A., DaFonseca S., He Z., Peretz Y., Filali-Mouhim A., Dupuy F.P., Procopio F.A., Chomont N., Balderas R.S., Said E.A., Boulassel M.R., Tremblay C.L., Routy J.P., S kaly R.P., Haddad E.K. Loss of memory B cells during chronic HIV infection is driven by Foxo3a – and TRAIL –mediated apoptosis // J. Clin Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 3877-2011.
20. Stamatatos L., Morris L., Burton D.R., Mascola JR. Neutralizing antibodies generated during natural HIV-1 infection; good news for an HIV vaccine? // Nature Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 866-870.
21. Miller C.J., Genesc M., Abel K., Montefiori D., Forthal D., Bost K., Li J., Favre D., McCune J.M. Antiviral antibodies are necessary for control of simian immunodeficiency virus replication // J. Virol. – 2007. – Vol. 81. – P. 5024-5035.
22. Moir S., Ho J., Malaspina A., Wang W., DiPoto A.C., O'Shea M.A., Roby G., Kottlil S., Arthos J., Proschan M.A., Chun T.W., Fauci A.S. Evidence for HIV-associated B cell exhaustion is dysfunctional memory B cells compartment in HIV- infected viremic individuals // J. Exp. Med. – 2008. – P. 1797-18055.

поступила в редакцию 10.10.2011

принята к печати 10.01.2012