

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ  
Кафедра анатомии и физиологии человека и животных

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК  
Заведующий кафедрой  
канд. биол. наук, доцент  
\_\_\_\_\_ А.В. Елифанов  
\_\_\_\_\_ 2022 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**  
магистерская диссертация

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ  
СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ВИЧ-  
ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН**

06.04.01 Биология

Магистерская программа «Биотехнология»

Выполнил работу  
студент 2 курса  
очной формы обучения

Смолянский  
Никита  
Валерьевич

Руководитель  
канд. биол. наук, доцент

Лепунова  
Ольга  
Николаевна

Рецензент  
док. биол. наук, профессор

Пак  
Ирина  
Владимировна

Тюмень  
2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. ИММУНИТЕТ И ИММУННАЯ СИСТЕМА. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ .	8
1.2. ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ.....	9
1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ.....	12
1.3.1. Т-ЛИМФОЦИТЫ.....	12
1.3.2. В-ЛИМФОЦИТЫ.....	15
1.4. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ.....	16
1.5. ФАГОЦИТОЗ – ОСНОВА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	21
1.6. ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА.....	23
1.6.1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВН.....	24
1.6.2. ОЦЕНКА ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ВИЧ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ИНФИЦИРОВАННОГО ОРГАНИЗМА.....	26
1.7. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	28
1.7.1. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	33
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	42
3.1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ВН В ОРГАНИЗМЕ ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2. СОДЕРЖАНИЕ CD4 И CD8 ЛИМФОЦИТОВ В ОРГАНИЗМЕ ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН. ....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.3. СОДЕРЖАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОГЛОБИНА В ОРГАНИЗМЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.4. СОДЕРЖАНИЕ ПАЛОЧКОЯДЕРНЫХ НЕЙТРОФИЛОВ И ЭОЗИНОФИЛОВ В ОРГАНИЗМЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

3.5. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ В ОРГАНИЗМЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН. **Ошибка! Закладка не определена.**

3.6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ ВН И CD4, CD8 ЛИМФОЦИТАМИ ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.7. РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА МЕЖДУ ВН И НЕЙТРОФИЛАМИ (ПАЛОЧКОЯДЕРНЫМИ), ЭОЗИНОФИЛАМИ ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

ВЫВОДЫ ..... 43

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ..... 44

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРК - антигенпрезентирующая клетка
- ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВКО – внутренний контрольный образец
- ВН – вирусная нагрузка
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВПГ – вирус простого герпеса
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- КОЕ-ГЭММ – колониеобразующие единицы гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов
- ОИ – оппортунистические инфекции
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СКК – стволовая кроветворная клетка
- СНИО ЭП СПИД - Специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики СПИДа
- СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЮНЭЙДС – объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД
- CD4 – Т-хелперы
- CD8 – Т-киллеры
- DAMP – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями
- HLA – главный комплекс гистосовместимости
- IgA – иммуноглобулин А
- IgD – иммуноглобулин D
- IgE – иммуноглобулин E
- IgG – иммуноглобулин G
- IgM – иммуноглобулин M

NK – естественные киллеры

PAMP – патогенассоциированные молекулярные образы

TCR – T-клеточный рецептор

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема ВИЧ/СПИДа представляет собой сложный социально-экономический, общественно-культурный, медицинский феномен, требующий многомерной ответной стратегии. Пандемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, является в истории человечества крупнейшим событием конца XX века, которое можно поставить в один ряд с двумя мировыми войнами как по числу жертв, так и по ущербу, который она наносит обществу. Его заразность, стремительное распространение и неизлечимость снискали заболеванию славу “чумы XX века” [The GAP Report, p. 3-12].

Особую роль в борьбе с ВИЧ имеет специфическая устойчивость организма. В формировании резистентности важную роль играют активные защитно-приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостаза при потенциально вредных воздействиях факторов внешней среды или неблагоприятных сдвигах во внутренней среде организма.

Возрастная динамика резистентности к различным воздействиям неодинакова, однако в целом резистентность наиболее высока в зрелом возрасте и снижается по мере старения организма. В целом реализация механизмов резистентности обеспечивается, как правило, не одним органом или системой, а взаимодействием комплекса различных органов и физиологических систем, включая все звенья регуляторных процессов [Pokrovsky, p. 10-18].

Вирусная нагрузка показывает, количественное содержание РНК ВИЧ в крови. Наряду с числом лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, вирусная нагрузка стала важным косвенным показателем активности ВИЧ-инфекции. Она позволяет многим исследователям и специалистам оценивать риск прогрессирования болезни и судить о необходимости антиретровирусной терапии и, кроме того, служит одним из важнейших критериев успеха лечения [Betts et al., p.11983-11991].

Цель работы - оценить влияние вирусной нагрузки на параметры специфического иммунитета ВИЧ-инфицированных женщин.

Задачи:

1. Оценить количественное содержание CD4 и CD8 лимфоцитов.
2. Оценить показатели количества палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, эритроцитов, концентрацию гемоглобина и абсолютного содержания лейкоцитов.
3. Проанализировать уровень вирусной нагрузки у обследованных ВИЧ-инфицированных женщин.
4. Провести корреляционный анализ показателей вирусной нагрузки и исследуемых параметров крови.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. ИММУНИТЕТ И ИММУННАЯ СИСТЕМА. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Иммунитет — способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем уничтожения чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами» понимают в первую очередь продукты чужеродной генетической информации, отличимые от продуктов собственных генов организма-хозяина [Воробьёва, с. 288-312; Галактионов, с. 408-448].

Раньше, для обозначения чужеродных агентов, против которых может быть направлен иммунитет, существовало единственное понятие — антигены. Но сейчас ситуация изменилась и возникла необходимость в выделении нескольких групп таких агентов.

РАМР – патогенассоциированные молекулярные образы. Данная подгруппа молекул в большинстве случаев связана с целыми группами микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, паразиты и т.д.) и может однозначно распознаваться как маркер не только «чужого», но и биологически агрессивного агента. Узнавание РАМР — основа распознавания во врожденном (неспецифическом) иммунитете. Также РАМР способны опознать клетки адаптивного (специфического) иммунитета [Галактионов, с. 408-448; Черешнев, с. 557-568].

Антигены – любые не свойственные организму вещества, попадающие в кровь. Чаще всего это высокомолекулярные соединения – белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты несущие признаки чужеродной для организма генетической информации и способны специфически стимулировать лимфоидные клетки и таким образом обеспечивать развитие иммунного ответа в организме человека [Хаитов, с. 432-437].

Стрессорные молекулы – это молекулы организма, которые образуются на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие об опасности



эндогенного происхождения. Так же эти молекулы связаны с повреждением своих собственных клеток и тканей; к ним относятся: фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты, распознаваемые в основном рецепторами фагоцитирующих клеток. К этой же подгруппе относятся стрессорные молекулы, которые распознаются преимущественно рецепторами НК-клеток. Также существует родственная группа молекул, которую образуют образы опасности DAMP – эндогенные молекулы, которые сигнализируют о любом повреждающем воздействии, таком как: температурном, инфекционном, лучевом и т.д. Эти процессы не полностью контролируются иммунной системой [Змушко, с. 576-602].

Чужеродность – очень важное свойство факторов, против которых направлены реакции иммунитета. Именно поэтому в организме человека существует четкое разделение внутренней и внешних сред организма. Но иногда расширить или сузить границы чужеродности в организме просто необходимо. Так, например, не все компоненты слизистых оболочек и поверхности кожи являются чужеродными (различные симбионты). Но, некоторые участки или внутренние органы являются чужеродными и они разграничиваются различными барьерными структурами, чтобы со стороны адаптивного иммунитета эти органы не становились целью атаки иммунной системы. К таким барьерам относятся: гематофтальмический, гематонейрональный, гематотестикулярный, гематоэнцефалический и т.д [Заморина, с. 5-16; Скоркина, с. 225; Богданова, с. 78-87].

## 1.2. ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Иммунная система является комплексом лимфомиелоидных органов и лимфоидной ткани, ассоциированной с дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системами. Органы иммунной системы: тимус, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг.

Иммунные процессы осуществляются клетками костномозгового происхождения, которые относятся к двум кроветворным линиям: лимфоидной и миелоидной. Лимфоидные клетки отвечают за реакции специфической резистентности (адаптивного иммунитета), а миелоидные – за реакции неспецифической резистентности (врожденного иммунитета) [Галактионов, с. 408-448; Хаитов, с. 432-437; Заморина, с. 5-16].

Врожденный иммунитет – это первая линия обороны иммунной системы как в эволюционном плане, так и по времени ответа, который развивается в первые часы и дни после контакта с патогеном. Врожденный иммунитет реализуется, фагоцитами, которые практически не нуждаются в межклеточных контактах и коммуникациях, и из-за этого отсутствует какая либо необходимость локализации в специализированных органах иммунной системы: миелоидные клетки широко распространены по организму; особенно богаты ими барьерные ткани.

Адаптивный же иммунный ответ, в свою очередь, основан на постоянных контактах между клетками человеческого организма. Природа данного ответа - клональна и поэтому возникает необходимость в особых механизмах концентрации клеток определенных клонов в определенном месте. Обеспечение связи между клетками и их вовлечение в иммунный ответ возможно лишь в условиях органной структуры. Поскольку адаптивный иммунный ответ осуществляется лимфоидными клетками, органы иммунной системы являются, прежде всего, лимфоидными органами. Важнейшее отличие адаптивной иммунной системы от врожденной состоит в том, что адаптивный иммунитет является высокоспецифичным в отношении каждого конкретного возбудителя. Кроме того, повторная встреча с тем или иным патогенным микроорганизмом не приводит к изменениям врожденного иммунитета, но повышает уровень адаптивного: иммунная система «запоминает» возбудителя, чтобы впоследствии предотвращать вызываемую им инфекцию [Богданова, с. 78-87; Попова, с. 202; Быков, с. 477-489].

Лейкоциты крови – это группа клеток, которая по происхождению классифицируется на клетки миелоидные и лимфоидные, функционально – на фагоциты и иммуноциты, по наличию цитоплазматических включений – на гранулоциты и агранулоциты и т.д [Липунова, с. 324-331].

Лейкоциты – это бесцветные клетки, содержащие ядро и цитоплазму специфической структуры. Диаметр лейкоцитов - 5-22 мкм, продолжительность жизни составляет от нескольких часов до нескольких лет. В среднем, у человека в 1 мкл крови содержится около 6-8 тыс. лейкоцитов.

Лейкоциты обладают амебоидной подвижностью: их скорость движения может достигать до 40 мкм/мин [Агаджанян, с. 416-424; Меджитов, с. 161-167].

Существуют определенные патологии связанные повышением или понижением числа лейкоцитов в организме человека, а именно: лейкоцитоз и лейкопения

Различают два типа лейкоцитоза: физиологический и патологический. Физиологический лейкоцитоз развивается после приема пищи, при мышечной работе, болевых ощущениях и при беременности, а патологический - возникает при инфекционных заболеваниях и воспалительных процессах. Физиологический лейкоцитоз по своей природе является распределительным. В нем чаще всего участвуют селезенка, красный костный мозг и легкие. Патологический лейкоцитоз обусловлен тем, что происходит повышенный выброс в сосудистое русло клеток из органов кроветворения с преобладанием молодых популяций клеток.

Лейкопения является ярким маркером некоторых инфекционных заболеваний, а также таких состояний, которые связаны с угнетением функций кроветворных органов [Новодержкина, с. 152-155].

Клетки миелоидного происхождения играют главную роль при реализации врожденного иммунитета. Из миелоидной клетки могут развиваться гранулоциты: нейтрофилы, эозинофилы или базофилы; моноциты; тучные клетки или дендритные клетки. Все вышеперечисленные клетки развиваются в органах кроветворения: в основном в костном мозге, и

проходят стадию циркуляции в составе лейкоцитов крови. Все миелоидные клетки мигрируют из крови в ткани, где очень быстро погибают – нейтрофилы; или же долго функционируют, проникая почти во все органы и ткани – дендритные клетки, макрофаги. Помимо этого, кровоток – это депо, которое служит для миграции клеток в очаг развивающегося воспаления, где способна реализоваться их защитная функция [Агаджанян, с. 416-424; Новодержкина, с. 152-155; Кухарчук, с. 506-510].

### 1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

#### 1.3.1. Т-ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты — лимфоциты, которые развиваются у человека в тимусе из претимоцитов, поступающих в него из красного костного мозга. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются и в дальнейшем приобретают Т-клеточные рецепторы.

Основной этап в процессе иммунного ответа – это распознавание химического маркера, свойственного чужеродному агенту и отличающегося от своего. Данную роль выполняют, антитела, Т– и В-лимфоциты. Антитела распознают антиген с помощью имеющихся у них активных центров, а Т– и В-лимфоциты – благодаря особым рецепторам на их мембранах. [Соколова, с. 43-48].

Т-лимфоциты разделяют на: Т-хелперы, Т-киллеры и Т-супрессоры. Т-хелперы необходимы для превращения В-лимфоцитов в антителообразующие клетки и клетки памяти. Т-киллеры разрушают опухолевые клетки и клетки, инфицированные вирусными, бактериальными, а так же другими антигенами. Т-супрессоры способны подавлять функции определенных эффекторных Т– и В-клеток и обеспечивают иммунологическую толерантность [Галактионов, с. 408-448].

Особенность Т-лимфоцитов заключается в том, что их рецепторы не распознают свободно циркулирующих антигенов. Они распознают только те чужеродные патогены, которые представляются им клетками организма через

посредство антигенов HLA класса I или II. Разные Т-лимфоциты распознают разные собственные антигены. Т-киллеры распознают клетки, несущие антигены главного комплекса гистосовместимости класса I и чужеродные антигены.

Основное назначение Т-киллеров – обеспечение противовирусного, противоопухолевого, а так же трансплантационного иммунитета. Т-киллеры с помощью своих специфических рецепторов распознают чужеродные антигены, ассоциированные на мембранах клеток с их антигеном HLA класса I, они атакуют такие клетки и уничтожают их.

Т-лимфоциты распознают чужеродные антигены, представляемые им молекулами HLA класса I или класса II, с помощью особого Т-клеточного рецептора. В результате взаимодействия этих структур образуется тримолекулярный комплекс: молекула HLA + антиген + TCR. Биосинтез Т-клеточного рецептора кодируется генами: V, D, J, C [Селимова, с. 31-34; Коваленко, с. 67-72].

Т-хелперы распознают клетки, имеющие антигены HLA класса II, и представляемые ими чужеродные антигены. Белки HLA класса II связывают чужеродный антиген в макрофагах в ходе процессинга, выносят его на поверхность мембраны, и в таком виде этот антиген представляется Т-хелперам. В свою очередь, В-лимфоциты также представляют чужеродные антигены Т-хелперам, используя собственные белки HLA класса II [Коваленко, с. 67-72; Кетлинский, с. 156-161].

Отсюда следует, что Т-хелперы осуществляют регуляцию иммунного ответа, стимулируя В-лимфоциты, а также другие Т-клетки, специализированные к данному антигену.

Т-лимфоциты подразделяют на 7 основных субклассов, объединенных в три основные группы:

- Т-помощники, (активаторы): индукторы Т-хелперов, индукторы Т-супрессоров, Т-хелперы 1, Т-хелперы 2
- Т-эффекторы – Т-цитотоксические лимфоциты

- Т-регуляторы: Т-супрессоры, Т-контрсупрессоры [Соколова, с. 43-48; Коваленко, с. 67-72; Кетлинский, с. 156-161].

#### 1.3.1.1. CD4 и CD8 лимфоциты

CD4 лимфоциты, считаются «вспомогательными» Т-клетками, поскольку они не нейтрализуют инфекции, запускают реакцию организма на инфекции. В ответ, CD8 лимфоциты играют роль «клеток-убийц», производя определённые вещества (цитотоксины), которые приводят к апоптозу инфицированных/дисфункциональных клеток-мишеней [Betts et al., p. 11983-11991].

Т-хелперные клетки выполняют важную роль в иммунной системе. Как следует из их названия, они «помогают» активности других иммунных клеток, высвобождая цитокины, которые изменяют поведение клеток-мишеней, экспрессирующих рецепторы для этих цитокинов. Данные клетки помогают поляризовать иммунный ответ в соответствующий вид в зависимости от характера иммунологического поражения (вирусы; внеклеточные бактерии; внутриклеточные бактерии; гельминты; грибок и т.д.). Как правило, считаются необходимыми для переключения классов антител (у В-лимфоцитов), активации кросс-презентирующих дендритных клеток, активации и роста цитотоксических Т-клеток и максимизации бактерицидной активности фагоцитов, таких как макрофаги и нейтрофилы [Betts et al., p. 11983-11991; Селимова, с. 31-34].

CD4 лимфоциты чаще рассматриваются в качестве хелперных Т-клеток в иммунной системе. Например, когда антигенпрезентирующая клетка (АРС) демонстрирует пептидный антиген на МНС класса II, CD4+ Т-клетка будет помогать этим клеткам посредством комбинации межклеточных взаимодействий (например, CD40 (белок) и CD40L) и посредством цитокинов [Покровский, с. 816-882; Сабаничева, с. 33-35].

Главная функция Т-киллеров (CD8 лимфоцитов), или цитотоксических Т-лимфоцитов - уничтожение повреждённых клеток собственного организма. Мишенями для Т-киллеров являются клетки, поражённые внутриклеточными

паразитами, вирусами и некоторыми видами бактерий. Т-киллеры являются главным компонентом антивирусного иммунитета. Т-киллеры распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса [Betts et al., p. 11983-11991; Bastidas et al., p. 1732-1744].

Т-хелперы и Т-киллеры образуют группу эффекторных Т-лимфоцитов, которые отвечают за иммунный ответ. Так же существует и другая группа клеток, а именно - регуляторные Т-лимфоциты, которые отвечают за регулирование активности эффекторных Т-лимфоцитов. Модулируя силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию активности Т-эффекторных клеток, регуляторные Т-клетки поддерживают толерантность к собственным антигенам организма и предотвращают возможное развитие аутоиммунных заболеваний. Существуют несколько механизмов супрессии: прямой - при непосредственном контакте между клетками, и дистантный - осуществляется на расстоянии (через растворимые цитокины) [Betts et al., p. 11983-11991; Bastidas et al., p. 1732-1744; Коваленко, с. 67-72].

### 1.3.2. В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты - функциональный тип лимфоцитов, играющие важную роль в обеспечении гуморального иммунитета. В-лимфоциты у взрослого человека образуются в костном мозге из стволовых клеток. Их дифференцировка проходит в несколько этапов, каждый из которых характеризуется присутствием определённых белковых маркеров [Быков, с. 477].

Дифференцировка В-лимфоцитов условно делится на две главные стадии - антигеннезависимую, в которой происходит перестройка генов иммуноглобулинов и их экспрессия; и антигензависимую, при которой происходит активация, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки. Далее, эти клетки из костного мозга поступают в селезёнку и лимфатические узлы, где происходит их дальнейшее созревание, презентация

антигена, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки и В-клетки памяти [Соколова, с. 43-48; Коваленко, с. 67-72].

Зрелые В-лимфоциты разделяются на 3 типа.

Собственно В-клетки или «наивные В-клетки» — неактивированные В-лимфоциты, которые ещё не контактировали с антигеном. Имеют слабое сродство ко многим антигенам.

В-клетки памяти – активированные В-лимфоциты, которые вновь перешли в стадию малых лимфоцитов в результате кооперации с Т-клетками. Обеспечивают быстрый иммунный ответ и выработку большого количества иммуноглобулинов. Данные клетки позволяют иммунной системе «запоминать» антиген на протяжении многих лет после прекращения его действия. Эти клетки обеспечивают долгий иммунитет.

Плазматические клетки — последний этап дифференцировки активированных антигеном В-клеток. Несут мало мембранных антител и способны секретировать растворимые антитела. Являются большими клетками расположенным ядром по центру и хорошо развитым синтетическим аппаратом. Продолжительность жизни - низкая, всего 2-3 дня, и быстро элиминируются при отсутствии антигена, вызвавшего иммунный ответ [Кетлинский, с. 156-161; Романенко, с. 775-783].

#### 1.4. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Нейтрофильные гранулоциты – наибольшая популяция белых клеток крови. В связи с наличием характерного сегментированного ядра нейтрофилы называют полиморфно-ядерными лейкоцитами. ПМЯЛ мигрируют в очаги инфекции, где распознают, захватывают и уничтожают бактерии. Осуществление этой функции возможно благодаря наличию у них хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза [Шиффман, с. 448-451].

В крови человека содержится  $1,5-8,5 \times 10^9$ /л нейтрофилов, что составляет 50–70% от общего числа лейкоцитов крови. Размеры



нейтрофильных гранулоцитов на мазках варьируют в пределах 10-15 мкм и примерно в 1.5 раза превышают размеры эритроцитов.

Ядро нейтрофильных гранулоцитов имеет неодинаковое строение и зависит от степени дифференцированности клетки. По строению ядра различают: сегментоядерные, палочкоядерные и юные нейтрофильные гранулоциты. Наиболее зрелыми считают сегментоядерные нейтрофилы, у человека они составляют 60-65% от общего числа лейкоцитов. Для них типично дольчатое ядро, представленное 2-5 сегментами, соединенными нитевидными перетяжками.

Палочкоядерные нейтрофилы – молодые клетки (составляют 1-6% от общего числа). Их ядро в виде палочки или подковы, не сегментировано, но содержит зачатки перетяжек, которые углубляются по мере созревания клеток.

Юные нейтрофильные гранулоциты – самые молодые клетки (составляют до 0,5% от общего количества лейкоцитов), с бобовидным ядром, которое светлее, чем у палочкоядерных и сегментоядерных форм [Агаджанян, с. 416-424; Кухарчук, с. 506; Владимирская, с. 109-119].

Механизм и биологический смысл сегментации ядер нейтрофилов не изучен до конца. Но есть мнение, что сегментирование ядра повышает способность клетки к деформации и облегчает ее прохождение через сосудистую стенку в ткани. [Липунова, с. 324-331; Владимирская, с. 109-119].

Цитоплазматические гранулы нейтрофилов многочисленны (50-200 в каждой клетке) и подразделяются на первичные, вторичные и третичные. Первичные гранулы появляются на ранних стадиях развития. Самые крупные гранулы (диаметр 300-800 нм), содержат лизоцим, миелопероксидазу, нейтральные протеиназы, кислые гидролазы, катионные антимикробные белки, бактерицидный белок, увеличивающие проницаемость. Ферменты этих гранул обеспечивают внутриклеточное уничтожение различных микроорганизмов. Вторичные гранулы (диаметр от 100 до 300 нм) содержат лизоцим, лактоферрин, щелочную фосфатазу, коллагеназу, активатор плазминогена, адгезивные белки. Все эти вещества секретируются в

межклеточное пространство, мобилизуют медиаторы воспаления, активируют систему комплемента и участвуют во внутриклеточном разрушении микроорганизмов. Третичные гранулы (диаметр 300-700 нм); участвуют в переваривании субстратов в межклеточном пространстве.

Нейтрофилы с током крови поставляются в кожу, слизистые оболочки и другие периферические ткани. Их суточный оборот составляет около 100 млрд. клеток. Для нейтрофилов характерная способность повышать свою численность, когда это необходимо организму, за счет расширения пула пролиферирующих клеток. Большую часть своей жизни (около 15 суток) нейтрофилы проводят в костном мозге. Проллиферативный пул нейтрофильных предшественников состоит в основном из коммитированных и нейтрофильных предшественников вплоть до стадии миелоцита. Расширение пула ускоряется воспалительными цитокинами. Нейтрофилы рассматривают как одни из основных фагоцитирующих клеток. Они способны мигрировать из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы («кислородный взрыв») в течение секунд. Все это делает нейтрофилы оптимально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты в рамках острой воспалительной реакции [Агаджанян, с. 416-424; Stossel, p. 367-379].

Эозинофилы составляют небольшую часть клеток крови (0,5–5% от общего числа лейкоцитов). В крови циркулируют меньше суток (от 30 минут до 18 часов). Эозинофилы имеют двухдольчатое ядро и цитоплазму, заполненную ярко-оранжевыми гранулами. Размеры эозинофилов в мазках – 18-20 мкм с сегментированным ядром. Цитоплазма включает гранулы двух типов – специфические и неспецифические. Основные белки имеют высокое сродство к эозину и окрашиваются в оранжевый цвет. Эозинофильные гранулы содержат эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу, гистаминазу. Эозинофильные катионные белки обладают антибактериальным и антипротозойным действием. Азурофильные гранулы

– средних размеров (0,1-0,5 мкм), с плотным матриксом. Количество этих гранул снижается по мере созревания. Обладают слабой фагоцитарной активностью. Эозинофилы способны секретировать такие цитокины как: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, а также нейропептиды. Эозинофилы играют особую роль в контроле аллергии, в защите от некоторых гельминтов и снижении реакции гиперчувствительности немедленного типа. Эозинофилам присуща также иммунорегуляторная функция – ограничение области аллергической реакции, создание препятствий в распространении из нее антигенов и медиаторов воспаления, выработка ряда цитокинов [Root et al., p. 945-947].

Базофилы – малочисленная группа циркулирующих гранулоцитов, содержание которых составляет 0,5-1,0% от общего числа лейкоцитов (от 20 до 80 клеток/мкл). Попадают в кровь из красного костного мозга. Размеры базофильных гранулоцитов в мазках составляют 8-12 мкм. Ядро дольчатое, или S-образное. Оно нередко трудноразлично, так как маскируется ярко окрашенными цитоплазматическими гранулами. В цитоплазме выделяют гранулы двух типов – базофильные и азурофильные. Базофильные гранулы содержат сульфатированные гликозаминогликаны, ферменты, хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов. Азурофильные гранулы представляют лизосомы. Базофилы способны участвовать в развитии воспаления и обеспечивают в первую очередь защиту от многоклеточных паразитов, обладают фагоцитозом [Козлов, с. 222-225].

Моноцит - крупная клетка диаметром 18-20 мкм, ядро отличается разнообразием форм: бобовидной, округлой, многолопастной, подковообразной. Они образуются в красном костном мозге, откуда попадают в кровь, в которой находятся от 8 ч до 3-4 суток и, по-видимому, дозревают. Хроматин ядер рыхлый, распределен равномерно, образуя ячейки разной величины и формы, ядрышки не обнаруживаются. Цитоплазма широкая, сероголубого цвета, слабобазофильная, содержит многочисленные мелкие митохондрии, короткие цистерны грЭПС, переменное число свободных

рибосом, полисом, сравнительно крупный комплекс Гольджи. Среди моноцитов крови выделяют 3 морфологические группы: с овальным или округлым ядром, с бобовидным или полиморфным ядром, с сегментированным лопастным ядром. Моноциты 1-ой группы в норме составляют 20%, 2-ой группы - 30%, 3-ей группы - 50%. Наименее зрелые моноциты отличаются от зрелых более выраженной цитохимической реакцией на пероксидазу, хлорацетатэстеразу и слабой реакцией на неспецифическую эстеразу. Моноциты в совокупности с макрофагами образуют единую моноцитарно-макрофагальную систему [Заморина, с. 5-16; Липунова, с. 324-331; Меджитов, с. 161-167; Сомова, с. 5-9].

Функции моноцитов в значительной мере связаны с их превращением в макрофаги после миграции из сосудов в ткани, но они частично могут реализовываться и самими моноцитами еще до их превращения в макрофаги. К таким функциям относятся: обеспечение реакций неспецифической защиты организма против микробов, опухолевых и зараженных вирусами клеток; участие в специфических защитных реакциях - в составе как их афферентного звена, так и эфферентного звена; захват и внутриклеточное переваривание различных стареющих и погибших клеток и постклеточных структур, а также их фрагментов; обеспечение метаболической переработки и реутилизации продуктов их распада; секреция различных веществ, которые регулируют состояние межклеточного вещества; и функциональную активность и пролиферацию клеток других типов, например, монокинов [Искандарова, Муталова, с. 14-20].

Естественные киллеры — довольно крупные клетки (около 12 мкм в диаметре). НК-клетки содержат азурофильные гранулы, в состав которых входят перфорин, гранзимы гранулизины, и другие компоненты с помощью которых они осуществляют контактный цитолиз. Перфорин — это белок с молекулярной массой 66–70 кДа. Данный белок способен полимеризоваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени. Гранзимы — сериновые протеазы. Выделяют несколько разновидностей

гранзимов: А, В, С; из которых гранзим В, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз. Гранулизины содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме.

На разных стадиях развития НК-клетки способны экспрессировать множество рецепторов и поверхностных маркеров, характерных для клеток как миелоидного, так и лимфоидного происхождения. Их относят к особой категории факторов неспецифической защиты. Они представляют собой популяцию лимфоидных клеток, лишенных характерных маркеров Т- или В-лимфоцитов. Участие НК-клеток в неспецифическом иммунном ответе состоит в способности оказывать прямое цитотоксическое действие на злокачественно трансформированные, лишенные собственных антигенов главного комплекса гистосовместимости 1 класса вирусинфицированные клетки, а также клетки, поглотившие некоторые внутриклеточные патогены. Всё это реализуется за счет поликлонального распознавания маркеров клеточного стресса в сочетании с контролем «свой–чужой» [Абакушина, с. 220-224; Козлов, с. 222-225;].

### 1.5. ФАГОЦИТОЗ – ОСНОВА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Это процесс поглощения клеткой крупных макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур. Фагоцитами являются ПМЯН и моноциты-макрофаги. Цель фагоцитоза – полное биохимическое расщепление до мелких метаболитов содержимого фагосом [Быков, с. 477].

В норме нейтрофилы не выходят из сосудов в периферические ткани, но самыми первыми направляются в очаг воспаления. Моноциты – транспортная форма, их основная цель – расселиться в ткани и стать макрофагами. Макрофаги локализуются в рыхлой соединительной ткани, а также в паренхиме органов и по ходу кровеносных сосудов. Макрофаги печени называют купферовскими клетками, макрофаги мозга – микроглией, легких – альвеолярными и интерстициальными [Alon, Dustin, p. 17-27].

Фагоцитарный процесс включает несколько стадий: движение, адгезия, дегрануляция, образование активных форм кислорода и азота, киллинг и расщепление объекта фагоцитоза. Стимулом для движения фагоцитов являются хемоаттрактанты. Все эти вещества накапливаются в очаге воспаления и привлекают фагоциты. Хемоаттрактанты изменяют скорость движения в любом направлении – хемотаксис, либо по направлению градиента концентрации фактора – хемотаксис [Apolinario et al., p. 2861-2870; Stossel, p. 367-379; Искандарова, Муталова, с. 14-20; Сысоев, с. 23-29;].

Взаимодействие между фагоцитом и объектом фагоцитоза имеет гидрофобный характер, поэтому некоторые вирулентные микроорганизмы в качестве механизма защиты имеют полисахаридную капсулу, которая снижает гидрофобность и эффективность адгезии.

Стадия дегрануляции заключается в слиянии фагосомы-вакуоли, содержащей объект фагоцитоза, с лизосомами. В результате образуется фаголизосома, в которой происходят киллинг и расщепление частицы. Первыми в фагосому вливают свое содержимое специфические гранулы, содержащие лизоцим, лактоферрин и белок, связывающий витамин В12. Вторыми вливают азурофильные гранулы, содержащие набор гидролаз, миелопероксидазу.

Киллинг поглощенных микроорганизмов осуществляется системами ферментативной и неферментативной природы, активность которых может быть обусловлена зависимыми и независимыми от кислорода механизмами. Специальные ферментные системы генерируют образование реакционно-способных свободных радикалов кислорода, а также перекиси водорода. Фермент NO-синтетаза генерирует образование радикала оксида азота. Эти радикалы осуществляют деструктивные реакции к фагоцитированному объекту [Абакушина, с. 220-224; Ариэль, с. 70-98].

Процесс, сопровождающийся гибелью микроорганизма, называют завершённым фагоцитозом. При незавершённом процессе наблюдается хроническое воспаление. При этом в месте высвобождения антигена

происходит скопление макрофагов, выделяющих фиброгенные факторы и стимулирующих образование грануломы, что является попыткой организма организовать очаг воспаления.

## 1.6. ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА

Вирусная нагрузка показывает, количественное содержание РНК ВИЧ в крови. Наряду с числом лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, вирусная нагрузка является важным косвенным показателем активности ВИЧ-инфекции [Ghosn et al., p. 447-457]. Она позволяет оценивать риск прогрессирования болезни и судить о необходимости антиретровирусной терапии и, кроме того, служит одним из важнейших критериев успеха лечения. Во время тестов на вирусную нагрузку определяют концентрацию вирусной РНК, которая в точности соответствует концентрации самого вируса. Единицей измерения вирусной нагрузки служит число копий вирусной РНК в 1 мл (мл<sup>-1</sup>). Изменение вирусной нагрузки обозначают как N lg10, где N — это степень, в которую возводится 10 (Таблица 1) [Semba et al., p. 93-98; Леонова, Рассохин, с. 54-68].

Таблица 1

<b>Вирусная нагрузка, мл<sup>-1</sup></b>	<b>lg10</b>
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10 000	4,0
50 000	4,7
100 000	5,0
1 000 000	6,0

Чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск сокращения числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и, как следствие, прогрессирования ВИЧ-инфекции и возникновения вторичных заболеваний. Высокой считается вирусная нагрузка свыше 100 000 мл<sup>-1</sup> или 5,0 lg10 (иногда даже выше 50 000 мл<sup>-1</sup>), низкой — ниже 10 000 мл<sup>-1</sup> [Phillips et al., p. 1561-1567]. На состояние иммунной системы вирусная нагрузка может влиять по-разному. У одних больных число

лимфоцитов CD4<sup>+</sup> достаточно долго не меняется, несмотря на высокую вирусную нагрузку, а у других оно быстро сокращается даже при сравнительно невысокой вирусной нагрузке. По всей видимости, вирусная нагрузка у женщин в целом ниже, чем у мужчин. По среднестатистическим данным метаанализа, различие между мужчинами и женщинами составило 41% или 0,24 lg10 (95% доверительный интервал 0,16–0,32 lg10) [Ghosn et al., p. 447-457].

### 1.6.1.МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВН

На сегодняшний день используют три действенных метода определения вирусной нагрузки: транскрипционную полимеразную цепную реакцию (ПЦР); метод разветвленной ДНК и метод программного НК-анализа. Они различаются как порогом чувствительности, так и диапазоном, в пределах которого данные верны и воспроизводимы (табл.2). Чтобы определить вирусную нагрузку любым из этих методов, имеющееся число копий вирусной РНК необходимо амплифицировать. При ПЦР и программном НК-анализе вирусная РНК ВИЧ проходит несколько этапов ферментации, а затем амплифицируется до измеримого количества. Метод разветвленной ДНК не требует предварительно расщеплять вирусную РНК ВИЧ, при нем, после соединения молекулы разветвленной ДНК с участками вирусной РНК, происходит амплификация биологического сигнала [Deeks et al., p. 942-947; Zuckerman et al., p. 156-161].

Чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск сокращения числа лимфоцитов CD4 и, как следствие, прогрессирования ВИЧ-инфекции и возникновения СПИД-индикаторных заболеваний. На состояние иммунной системы вирусная нагрузка влияет по-разному: у одних больных число лимфоцитов CD4<sup>+</sup> долгое время не меняется, несмотря на высокую вирусную нагрузку, а у других - быстро сокращается даже при относительно невысокой вирусной нагрузке.



Компания	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Метод	ПЦР	Метод разветвленной ДНК	Nuclisens, количественная проба на ВИЧ-1
Диапазон чувствительности	400–750 000 мл <sup>-1</sup> сверхчувствительный: 50–75 000 мл <sup>-1</sup>	100 000–500 000 мл <sup>-1</sup>	40–10 000 000 мл <sup>-1</sup>
Сопоставимость	Результат примерно в 2 раза выше получаемого методом разветвленной ДНК	Результат примерно в 2 раза ниже получаемого при ПЦР	Результат примерно соответствует результатам ПЦР
Преимущества метода	Частота ложноположительных результатов ниже, чем у метода разветвленной ДНК	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ, относительно прост в исполнении	Одинаково чувствителен ко всем подтипам ВИЧ, большой диапазон чувствительности

Примечание: Методы определения вирусной нагрузки. На каждом бланке с результатом исследования должны указываться сведения для врача: метод исследования, название и версия диагностического набора, диапазон и порог чувствительности.

Вариабельность результатов в пределах каждого из вышеперечисленных методов невелика, так что их данные можно считать воспроизводимыми, но при интерпретации результатов следует помнить о ней. Изменение вирусной нагрузки менее 0,5 lg10 не являются значимым. [Lyle et al., p.19-21; Mellors et al., p. 2349-2350; ?].

Между этими 3-мя методами определения вирусной нагрузки различия существенны. Обычно данные, которые получены методом разветвленной ДНК, в 2 раза меньше, чем результаты ПЦР. Кроме того, методы отличаются чувствительностью к разным подтипам вируса [Kaslow et al., p. 68-77]. ПЦР существует в двух вариантах — обычный и сверхчувствительный. У сверхчувствительной ПЦР верхняя граница диапазона чувствительности — 75 000 мл<sup>-1</sup>, так что этот метод следует использовать только при предположительно низкой вирусной нагрузке [Ллуэлин, с. 428-447].

### 1.6.2. ОЦЕНКА ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ВИЧ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ИНФИЦИРОВАННОГО ОРГАНИЗМА

В настоящее время все зарегистрированные в России тест-системы для диагностики ВИЧ предусматривают использование в качестве субстрата исследования образцы крови. Вопросы репликации и концентрации ВИЧ в различных тканях и биологических жидкостях организма остаются недостаточно изученными. Решению этой проблемы препятствует отсутствие простых, дешевых и доступных методик количественного определения РНК ВИЧ в различных тканевых образцах. Во многих случаях влияет и меньшая доступность самих биологических жидкостей для исследования. Значительные затруднения вызывает вопрос количественного измерения содержания вируса в биологических образцах, не являющихся жидкостью, например, цервикально-вагинальном отделяемом, ткани мозга.

Несмотря на общую меньшую концентрацию ВИЧ по сравнению с кровью и снижение содержания вируса в жидкостях организма на фоне успешной ВААРТ, существуют данные о случаях дискордантных результатов определения вирусной нагрузки в крови и других биологических образцах у одного и того же пациента.

В когортном исследовании проведённом Нили М.Н., Беннингом Л. и Ксу Дж. WINS было обнаружено, что из 290 женщин с вирусной нагрузкой ВИЧ в крови менее 500 копий РНК/мл 44 (15%) демонстрировали детектируемую нагрузку ВИЧ в цервикально-вагинальных образцах, в том числе у 6 (2%) количество вируса превышало 1000 копий РНК/мл. Более высокое содержание вируса в цервикальных образцах в большей степени коррелировало с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в составе схем терапии по сравнению с ингибиторами протеазы [Neely, Benning, Xu, p. 38-42].

При исследовании выделения ВИЧ с цервикально-вагинальным секретом у женщин, принимающих ВААРТ, с подавленной вирусной нагрузкой в крови было установлено, что у 22 из 59 (37%) женщин хотя бы однократно вирус

обнаруживался в цервикагинальном отделяемом, несмотря на супрессию в крови. Образцы отбирались ежемесячно, всего у 59 женщин было проведено 582 анализа. 6,8% пациентов постоянно выделяли вирус с цервикагинальным секретом, 31% - периодически, у 45,8% - вирус не обнаруживался. Женщины оставались потенциально опасными с точки зрения заражения ВИЧ, несмотря на супрессию вируса в крови [Cu-Uvin et al., p. 2489-2497].

Проводилось изучение и других биологических жидкостей: околоплодных вод и грудного молока.

Анализ концентрации ВИЧ в околоплодных водах – довольно трудная процедура и в научной литературе встречается мало сообщений о таких исследованиях. Вирус был обнаружен лишь однажды в образце, полученном при амниоцентезе, и методологией исследования не была исключена контаминация образца материнской кровью [Maïques et al., p. 137-141; Mundy et al., p. 459-460; Mohlala et al., p. 488-491].

Инфицирование детей при грудном вскармливании было доказано многими исследованиями. Высокая вирусная нагрузка в крови и молоке ВИЧ-инфицированной матери сопряжена с повышенным риском передачи вируса ребенку при грудном вскармливании. Уровень ВИЧ в грудном молоке коррелировал с нагрузкой в крови и был ассоциирован с риском передачи вируса при грудном вскармливании [Semba et al., p. 93-98; Willumsen et al., p. 407-414]. Риск передачи ВИЧ ребенку увеличивался до 5 раз, если вирус обнаруживался в грудном молоке [Semba et al., p. 93-98; Semrau et al., p. 320-328].

Риск репликации вируса в отдельных тканях организма может быть связан с недостаточным проникновением ВААРТ препаратов в различные отделы организма. Например, большой размер молекулы энфувиртида не позволяет ему проникать через гематоэнцефалический и гематотестикулярный барьеры. Концентрация одного из нуклеозидных ингибиторов, эфавиренза, составляет в спинномозговой жидкости только 0,5%

по сравнению с плазмой крови, хотя и достигает необходимого уровня IC50. [Reddy et al., p. 1339-1343; Sabin et al., p. 2051-2053; Taylor et al., p. 351-354].

Учитывая вышесказанное, данное несоответствие уровней концентрации вируса в различных тканях организма ВИЧ-инфицированного пациента, проходящего ВААРТ, представляются достаточно закономерными. На фоне недостаточной приверженности к терапии, либо выборочной приверженности к препаратам, риск автономной активной репликации ВИЧ в различных отделах организма увеличивается. Эти особенности характерны для тканей, обладающих барьером для свободного перемещения лекарственных веществ из крови, таких как ЦНС или генитальный тракт. Таким образом, возможно формирование условий для избирательной репликации и селекции устойчивых вариантов ВИЧ в тканях, где концентрации препаратов заметно снижены. Такие резервуары становятся источником генетически различных вариантов вируса и прогрессирования заболевания, несмотря на кажущуюся эффективность терапии, и способствуют микроэволюции вируса по пути увеличения сопротивляемости иммунной системе и антиретровирусным препаратам [Bierhoff et al., p. 32-37; Eyre, p. 591; Ghosn et al., p. 447-457; Shiu et al., p. 9731-9742;].

### 1.7. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ВИЧ-инфекция – передающееся от человека к человеку вирусное заболевание, в основе патогенеза которого лежит прогрессирующий иммунодефицит и развитие вследствие этого вторичных оппортунистических инфекций и опухолевых процессов приводящих к СПИД.

Возбудителем является — вирус рода *Lentivirus* подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*. Геном свободной частицы ВИЧ образован двухнитевой РНК. В пораженных клетках ВИЧ формирует ДНК. Наличие обратной транскриптазы обеспечивает обратную направленность потока

генетической информации (не от ДНК к РНК, а наоборот, от РНК к ДНК), что определило название семейства.

Вирус отличается высокой антигенной изменчивостью. Полный жизненный цикл вируса реализуется довольно быстро, всего за 1—2 суток; в день формируется до 1 млрд. вирионов.

В большом количестве вирус содержится в крови, в сперме, менструальных выделениях и вагинальном секрете. Кроме того, вирус обнаруживают в женском молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкостях. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма и вагинальный секрет [Галактионов, с. 408-448; Денисенко, Симованьян, с. 20-24; Новодержкина, с. 152].

Наличие очагов воспаления или нарушение целостности слизистых оболочек половых органов повышают вероятность передачи ВИЧ в обоих направлениях, становясь выходными или входными воротами для ВИЧ-инфекции. Вероятность заражения при единичном половом контакте низкая, но, частота половых сношений делает этот путь наиболее активным. Передача ВИЧ от матери плоду возможна при дефектах плаценты, приводящих к проникновению ВИЧ в кровотоки плода, а так же при травматизации родовых путей и ребенка во время родов.

Средняя продолжительность жизни инфицированных ВИЧ составляет от 11 до 12 лет. Однако появление эффективных препаратов позволило значительно продлить жизнь ВИЧ-инфицированных. Среди заболевших преобладают лица сексуально активного возраста, главным образом мужчины, но ежегодно увеличивается процент женщин и детей. В последние годы в России доминировал парентеральный путь инфицирования среди наркоманов. В то же время отмечают увеличение абсолютного числа передачи так же и при гетеросексуальных контактах, что вполне объяснимо, так как наркоманы становятся источниками инфекции для своих половых партнеров. Выявляемость ВИЧ среди беременных в последние годы также резко возросла

[Братлетт, с. 582-584; Воробьева, с. 288-312; Рахманова, с. 696; Шаболтас, Боголюбова, с. 99;].

ВИЧ способен проникать в любые клетки организма человека, которые несут на себе поверхностные CD4 рецепторы. Основной мишенью вируса становятся лимфоциты, а также макрофаги. При взаимодействии вируса с рецепторной системой макрофагов нарушается его «распознавание» как чужеродного антигена. Репродукция дочерней популяции ВИЧ вызывает гибель заражённой клетки. Вирусы выходят в кровь и внедряются в новые функционально активные лимфоциты. Непораженные вирусом лимфоциты «прилипают» к пораженным, образуя симпласты и синцитий, их функциональная активность снижается под воздействием токсичных веществ, образующихся при гибели клеток. Развитие иммунодефицита идет медленно и волнообразно, в течение месяцев и лет, поскольку уменьшение количества лимфоцитов сначала компенсируется продукцией новых иммунных клеток. По мере накопления вируса в организме, поражения им все более ранних популяций клеток вплоть до первичных стволовых и истощения лимфоидной ткани прогрессирует разрушение иммунной системы, нарастает иммунодефицит с поражением всех звеньев иммунитета [Братлетт, с. 582-584; Рахманова, с. 696].

Противовирусные антитела, синтезирующиеся неинфицированными лимфоцитами, проявляют сравнительно низкий аффинитет, что обусловлено свойствами антигенов вируса, а также появлением антигенов с изменёнными свойствами вследствие высокой частоты мутаций. Кроме того, антитела не способны связывать вирус внутри инфицированных клеток, что делает гуморальные иммунные реакции малоэффективными. Вместе с тем в крови определяют высокие уровни иммуноглобулинов всех классов и циркулирующих иммунных комплексов.

Вследствие развивающегося иммунодефицита иммунная система теряет способность противодействовать не только патогенным микроорганизмам, но и условно-патогенной и даже сапрофитной флоре, ранее латентно

персистировавшей в различных органах и тканях. Активизация условно-патогенных микроорганизмов и сапрофитов обуславливает возникновение так называемых «оппортунистических» инфекций. [Барановская, с. 8-11; Галактионов, с. 408-448; Кетлинский, с. 156-161; Мустафаева, с. 93-95; Олейников, с. 42-46].

При ВИЧ-инфекции происходит активное размножение бластных клеток, развитие которых остановилось на первых этапах клеточной дифференцировки. Эти клетки, не достигая полного созревания и представляя собой чужеродные для организма антигены, разрушаются при нормальном функционировании иммунной системы и безудержно размножаются в условиях иммунодефицита. Вышеуказанное лежит в основе возникновения у больного ВИЧ-инфекцией быстро прогрессирующих болезней злокачественного роста: лимфомы, саркомы Капоши и т.д. Выделяют несколько стадий ВИЧ-инфекций [Мустафаева, с. 93-95; Олейников, с. 42-46; Рахманова, с. 696].

1 – Стадия инкубации. От момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность от 3 недель до 3 месяцев, но в единичных случаях может затягиваться и до года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, но клинических проявлений заболевания пока нет, и антитела к ВИЧ еще не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставится на основании эпидемиологических данных и лабораторно должен подтверждаться обнаружением в сыворотке крови пациента вируса иммунодефицита человека, его антигенов, нуклеиновых кислот ВИЧ.

2 – Стадия первичных проявлений. Активная репликация ВИЧ в организме продолжается, однако проявляется уже первичный ответ организма на внедрение этого возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. Стадия ранней ВИЧ-инфекции может протекать в нескольких формах.

2А - Бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.

2Б - Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, которая может проявляться разнообразной клинической симптоматикой. Наиболее часто это лихорадка, высыпания на коже и слизистых, увеличение лимфатических узлов, фарингит. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Острая клиническая инфекция отмечается у 50—90% инфицированных лиц в первые 3 месяца после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, т.е. появление антител к ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня CD4-лимфоцитов.

2В - Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10—15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии.

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2—3 недели. У подавляющего большинства пациентов стадия начальной ВИЧ-инфекции переходит в латентную стадию.

3 – Латентная стадия. Характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4-клеток. В крови обнаруживаются антитела к ВИЧ. Единственным клиническим проявлением заболевания является увеличение двух и более лимфатических узлов не менее чем в двух не связанных между собой группах. Лимфатические узлы обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена. Длительность латентной стадии может варьировать от 2—3 до 20 и



более лет, в среднем — 6—7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение уровня CD4-лимфоцитов.

4 – Стадия вторичных заболеваний. Продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели CD4-клеток и истощению их популяций, приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных заболеваний, инфекционных и/или онкологических. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют стадии 4А, 4Б, 4В. В стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования и ремиссии.

5 – Терминальная стадия. В данной стадии, имеющиеся у больных, вторичные заболевания приобретают необратимое течение. Даже адекватно проводимые противовирусная терапия и терапия вторичных заболеваний не эффективны, и больной погибает в течение нескольких месяцев. Следует отметить, что клиническое течение ВИЧ-инфекции отличается большим разнообразием. Последовательность прогрессирования ВИЧ-инфекции через прохождение всех стадий болезни не обязательна [Агаджанян, с. 416-424; Галактионов, с. 408-448; Леви, с. 734-740; Новодержкина, с. 152; Романенко, с. 775-783; Селиванов, с. 62-68; Селимова, с. 31-34; Шаболтас, с. 99].

### 1.7.1. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Все медикаментозные мероприятия направлены на замедление перехода вирусносительства в заболевание СПИДом и увеличения продолжительности жизни больного.

Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) необходимо проводить пожизненно. Для назначения оптимального лечения больного обследуют с целью выявления хронических заболеваний, которые могут способствовать проявлению побочных действий (заболевания: печени, почек, щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания психики и нервной системы, наркомания, алкоголизм и др.) [Машковский, с. 321-323].

Пациенту назначают комплекс медикаментозного лечения, эффективность которого - контролируется определением величины вирусной нагрузки и динамикой количества CD4 Т-лимфоцитов. При неэффективности

лечения, подбирают новый комплекс ВААРТ. Во время терапии часто проявляются побочные действия. Но отличить связаны ли побочные реакции с приемом препаратов (ВААРТ) от побочных эффектов связанных с приемом препаратов для лечения вторичных заболеваний, зачастую сложно.

На фоне значительного иммунодефицита развиваются тяжелые инфекционные и/или онкологические вторичные заболевания. Вирусные гепатиты В и С; ВПГ; ЦМВ; у ВИЧ-инфицированных увеличивают риск перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа [Белоусов, с. 421-424; Волков, с. 186-190].

Оппортунистические заболевания, обычно присоединяются на поздних стадиях ВИЧ. Некоторые из них поддаются лечению, (либо значительным ослаблением её симптомов (неполная ремиссия)). Другие же в сочетании с ВИЧ обретают особо тяжелую и опасную для жизни форму.

Инфекции, которые пользуются слабостью иммунной системы, называются «оппортунистическими» (ОИ).

ОИ часто рецидивируют, одна ОИ приходит на смену другой ОИ, бывает сочетание сразу нескольких оппортунистических инфекций одновременно.

ОИ - при СПИДе имеют злокачественное течение.

Вирусы гепатитов В и С - Поражают клетки печени.

Простой герпес (ВПГ) - проявляется в виде высыпаний на теле.

Цитомегаловирус (ЦМВ) вызывает тяжелое заболевание глаз ретинит - приводящее к потере зрения [Машковский, с. 344-352].

Лекарственные средства, применяемые для лечения ВИЧ – инфекции:

#### 1. Группа

Противовирусные препараты и препараты – ингибиторы репликации вируса иммунодефицита, общими свойствами которых является способность проникать в клетки вируса и подавлять его созревание.

Комбивир, Калетра, Диданозин, Абаковир, Тенофовир, Ставудин, Фосфазид.

Прием препаратов этой группы, могут вызывать следующие побочные реакции: тошнота, рвота, диарея, панкреатит, язвы желудка и кишечника, недержание кала, цереброваскулярные нарушения [Белоусов, с. 541-570; Машковский, с. 601-620].

## 2. Группа

Препараты против вируса простого герпеса.

Цидофовир, Бривудин, Гиаферон, Фоскарет, Цидофавир. Побочные действия при применении данной группы препаратов: нейтропения, нервозность, нарушение слуха, депрессия, диарея, желудочно-кишечные расстройства [Белоусов, с. 611-632; Машковский, с. 771-782].

## 3. Группа

Препараты против гепатитов В и С

Телбивудин, Тенофовир дизопроксил фурмат, Адефовир дипивоксил. Побочные действия данной группы препаратов: нейтропения, рвота, диарея, нарушения психики, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит. Нарушение функции печени и почек.

Большинство побочных действий исчезают через 4-6 недель после начала приема терапии. Этот период необходим, чтобы организм адаптировался к новым лекарствам [Белоусов, с. 681-690; Машковский, с. 425-431].

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования послужила когорта ВИЧ-инфицированных женщин, стоящих на учете в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Тюменской области «Центр профилактики и борьбы со СПИД».

Критериями включения явились: ВИЧ-положительный статус, женский пол, все женщины должны состоять в одной возрастной группе: 20-35 лет, отсутствие беременности, срок наблюдения после постановки диагноза ВИЧ не менее 5 лет. Женщины с алкогольной и наркотической зависимостями в расчет не принимались.

Как уже говорилось ранее - при определении групп учитывалось наличие оппортунистических заболеваний: герпес, ЦМВ, гепатиты В и С. На основании этого были выделены 3 группы:

I группа – женщины, которые имеют только ВИЧ;

II группа – женщины с ВИЧ, герпесом и ЦМВ;

III группа – женщины с ВИЧ, герпесом, ЦМВ и гепатитами В и С

Все три патологические группы заболеваний оказывают различное воздействие на количественное содержание форменных элементов крови. Так

же по количеству инфекций в организме ВИЧ-положительной женщины можно судить и об уровне вирусной нагрузки для каждой из групп исследованных женщин. Разность уровня вирусной нагрузки между 3-мя группами патологий исследованных женщин можно изобразить следующим образом: III группа > II группа > I группа.

Материалом для исследования послужили амбулаторные карты пациентов. В качестве единицы наблюдения рассматривались показатели различных форм лейкоцитов, а так же их общее содержание в организме ВИЧ-инфицированных женщин; клеток лимфоцитов CD4, CD8 и вирусной нагрузки. Наряду с этим мы анализировали параметры красной крови: общее количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина.

Кровь для иммунологического обследования получали путем пункции локтевой вены в строго стерильных условиях. Для иммунофенотипирования кровь забирали в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую динатриевую соль ЭДТА объемом 2,5 мл.

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли с помощью стандартного метода флюоресцентного окрашивания крови с использованием лизирующего/фиксирующего раствора OPTILYSE-C и панели моноклональных антител tetraCHROME™ и IOTest (Beckman Coulter): 1-ая панель – CD45-FITC/CD4- RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 и HLA-DR-PC7; 2-ая панель – CD45-FITC/CD56- RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 и CD16-PC7 [Николаева, с. 77-89; Чухловин, с. 23-56]. Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре «Cytomics FC-500» (США). Данные анализировали с помощью программы СХР Cytometer.

Норма CD4: 500-1200 кл/мл; Норма CD8: 300-600 кл/мл

Кровь для иммунологического обследования получали путем пункции локтевой вены в стерильных условиях в количестве не менее 3 мл в одноразовую пробирку типа Vacuette с маркировкой «ЭДТА-К3».

Для повышения чувствительности тест-систем рекомендуется использовать методику предварительного ультрацентрифугирования плазмы

крови. Для этого 1 мл плазмы крови пациента центрифугируют в течение 1 часа при температуре +2-8 градусов при 24000g в ультрацентрифуге, супернатант удаляют, а полученный осадок вирусных частиц выделяют по описанной в тест-системе методике [Coombs et al., p. 705-712].

Выделение вирусной нагрузки проводится с помощью методики, основанной на специфической обратимой сорбции РНК в присутствии хаотропных солей на частицах силикагеля и последующей отмывке сорбента с РНК от белков, солей и других ингибиторов ПЦР.

В основе количественных тестов лежит принцип одновременного тестирования образца плазмы крови с внутренним контрольным образцом. Внутренний контрольный образец (ВКО) с известной концентрацией РНК добавляется в каждую пробу на этапе выделения РНК и в результате проходит через все этапы анализа одновременно с изучаемым образцом крови. Концентрация РНК внутреннего контрольного образца подобрана таким образом, чтобы конкуренция на этапе ПЦР между анализируемой матрицей и ВКО была минимальна в заданном диапазоне измерения [Волков, с. 186-192; Fredericks et al., p. 459-471].

При тестировании любого количества образцов крови необходимо параллельно тестировать 2 положительных контрольных образца с высокой и низкой концентрацией РНК ВИЧ и отрицательного контрольного образца. Выделенную из плазмы крови РНК хранить не рекомендуется из-за ее крайней нестабильности [Чухловин, с. 23-31].

ПЦР осуществляли на амплификатор роторного типа Rotor-Gene Q (Германия).

Кровь для иммунологического обследования получали путем пункции локтевой вены в строго стерильных условиях.

Подсчет форменных элементов крови основан на кондуктометрическом методе. Принцип метода заключается в подсчете числа и определении характера импульсов, возникающих при прохождении клетки через отверстие малого диаметра, по обе стороны которого расположены два изолированных

друг от друга электрода. Каждое прохождение клетки через апертуру сопровождается появлением электрического импульса, который регистрируется электронным датчиком. Чтобы определить концентрацию клеток, достаточно пропустить определенный объем пробы через канал и подсчитать количество импульсов, которые при этом генерируются. Разделение клеток по категориям осуществляется прибором на основании анализа амплитуды полученных импульсов.

Кондуктометрический метод позволяет определять большинство эритроцитарных и тромбоцитарных показателей, связанных с объемом клеток, а также является основой для трехчленной дифференцировки лейкоцитов [Сысоев, с. 23-29]. Подсчет форменных элементов крови осуществляли на гемоанализаторе Sysmex XN-2000 (Япония).

Норма эритроцитов:  $3,5-5 \cdot 10^{12}$  г/л; Норма гемоглобина: 120-145 г/л

Корреляция между ВН, CD4 и CD8 лимфоцитами оценивалась коэффициентом парной корреляции Спирмена ( $r$ ). Данные представлены в виде среднего значения. Статистический анализ был проведен с использованием статистического программного пакета STATISTICA.

Коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ -Спирмена) применяется для исследования взаимосвязи двух переменных, измеренных в метрических шкалах на одной и той же выборке. Он позволяет определить, насколько пропорциональная изменчивость двух переменных.

Коэффициент корреляции -  $r$  Спирмена характеризует существование нелинейной связи между двумя величинами.

Основные свойства коэффициента корреляции:

- 1) Изменяется в диапазоне от -1 до +1.
- 2) Если существует сильная прямая зависимость между признаками, то коэффициент корреляции будет иметь значение вблизи +1.
- 3) Если существует сильная обратная зависимость между признаками, то коэффициент корреляции будет иметь значение вблизи - 1

4) Если связь между признаками слабая, то коэффициент будет вблизи 0 [Бююль, Цёфель, с. 608-609]. (Рис.1)



Рис.1: Диапазон корреляции

Для подсчета коэффициента корреляции Спирмена используют следующую формулу:

$$r_{xy} = \frac{\sum(x_i - \bar{x}) \times (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \times \sum(y_i - \bar{y})^2}}$$

$x_i$  – значение переменной X;  $y_i$  – значение переменной Y;  $\bar{x}$  – среднее арифметическое для переменной величины X;  $\bar{y}$  – среднее арифметическое для переменной величины Y.

Так же существует преобразованный аналог данной формулы, который используют в целях оптимизации расчетов для расчета коэффициента корреляции Спирмена, так как предполагается, что мы должны взять разность между каждым значением  $x_i$  переменной X и её средним значением  $\bar{x}$  [Bonett, Wright, p. 23-28; Leach, p. 251-265].

$$r_{xy} = \frac{n \times \sum(x_i - y_i) - (\sum x_i \times \sum y_i)}{\sqrt{n \times \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 \times n \times \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}}$$

Лейкоцитарную формулу подсчитывают в окрашенных по Романовскому мазках крови.

Проводится микроскопия сухих фиксированных и окрашенных мазков крови с дифференцированием различных форм лейкоцитов.

С помощью объектива 10x находят край мазка крови. Наносят каплю иммерсионного масла и, не меняя положения стекла, переводят



иммерсионный объектив таким образом, чтобы он погрузился в каплю масла. Подбирают с помощью микровинта соответствующее фокусное расстояние, устанавливая четкую видимость клеток. Приступают к дифференцированию лейкоцитов, отмечают клетки с помощью 11-ти клавишного счетчика С-5 стимул-плюс (Россия): необходимо просчитать не менее 100 лейкоцитов. Подсчет лейкоцитов проводят, соблюдая следующее правило: отступив 2-3 поля зрения от края мазка, затем 3-5 полей зрения вдоль края мазка, затем 3-5 полей зрения под прямым углом по направлению к середине мазка, снова 3-5 полей зрения параллельно краю, затем под прямым углом по направлению к краю и т.д., таким образом, стекло двигают по зигзагу. Просчитав около половины клеток на одном краю мазка, меняют положение стекла и другую половину клеток считают на противоположном крае [Климова, с. 110-118; Николаева, с. 77-89].

Так же, с помощью данного метода было подсчитано и рассмотрено общее абсолютное количество лейкоцитов у ВИЧ-инфицированных женщин. Норма содержания абсолютного количества лейкоцитов:  $4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

## ВЫВОДЫ

1. У обследованных ВИЧ-инфицированных женщин выявлено снижение содержания в крови CD4 и CD8 лимфоцитов по отношению к норме.

2. У всех обследованных ВИЧ-инфицированных женщин выявлено уменьшение количества эритроцитов, процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, концентрации гемоглобина и абсолютного содержания лейкоцитов.

3. Наиболее выраженное увеличение вирусной нагрузки было зарегистрировано у женщин с наибольшим количеством вторичных заболеваний (3 группа). Такие факторы как наличие нескольких вторичных заболеваний; стадия ВИЧ; угнетение и истощение CD4 лимфоцитов – играют основную роль в повышении вирусной нагрузки в организме ВИЧ-инфицированных женщин.

4. Наибольшая отрицательная корреляционная зависимость была установлена между показателями вирусной нагрузки и CD4 лимфоцитами (заметная связь). Умеренная корреляционная зависимость выявлена между показателями вирусной нагрузки и CD8 лимфоцитами (2 и 3 группы), палочкоядерными нейтрофилами (3 группа) и эозинофилами (3 группа). Также, чем выше показатель вирусной нагрузки, тем сильнее корреляционная зависимость между исследуемыми показателями.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alireza A., Tahereh S. Hyperhomocysteinemia in HIV-infected individuals: correlation of a frequent prothrombotic factor with CD4+ cell count. *Oman. Med. J.*, 2012, vol. 27, no. 3, P. 224–227.
2. Alon R., Dustin M. L. Force as a facilitator of integrin conformational changes during leukocyte arrest on blood vessels and antigenpresenting cells. *Immunity* 2015; 26: P. 17–27.
3. Andreoni M. et al. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016. N 16(11). P. 1473-1483.
4. Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-infected men: differential penetration of indinavir, ritonavir and saquinavir / S. Taylor, D. J. Back, S. M. Drake et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2014. — Vol. 48, no. 3. — P. 351-354.
5. Apolinario A., Majano P. L., Alvarez-Perez E. et al. Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: relationship with the histological activity of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 97: 2861–70.
6. Association of antiretroviral therapy with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men / T. M. Lampinen, C. W. Critchlow, J. M. Kuypers et al. // *AIDS.* — 2015. — Vol. 16, no. 7. — P. 69–75.
7. Bastidas S., Graw F., Smith M.Z., Kuster H., Gunthard H.F., Oxenius A. CD8+ T cells are activated in an antigenindependent manner in HIV-infected individuals. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 4, pp. 1732-1744.
8. 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.
9. Bonett D. Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations / D. Bonett, T. Wright // *Psychometrica.* – 2010. - Vol. 65. – P. 23–28.

10. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding / J. F. Willumsen, S. M. Filteau, A. Coutoudis et al. // *AIDS*. — 2016. — Vol. 17, no. 3. — P. 407–414.
11. Castella A., Croxson T.S., Mildvan D. et al. The bone marrow in AIDS: a histologic, hematologic, and microbiologic study // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 84. – P. 427–31.
12. Cell-free virus in breast milk of HIV-1-seropositive women / K. Pillay, A. Coutoudis, D. York et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2015. — Vol. 24, no. 4. — P. 330–336.
13. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy / M. N. Neely, L. Benning, J. Xu et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2017. — Vol. 44, no. 1. — P. 38–42.
14. Coombs RW, Welles SL, Hooper C, et al. Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced HIV infection. *J Infect Dis.* 1996;174: P. 705-712.
15. Cornberg M., Kenney L.L., Chen A.T. et al. Clonal exhaustion as a mechanism to protect against severe immunopathology and death from an overwhelming CD8 T cell response // *Front. Immunol.* 2016. № 5. P. 301-316.
16. 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+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*, 2017, Vol. 144, no. 6, pp. 942-947.
17. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma / A. G. Marcelin, R. Tubiana, S. Lambert-Niclot et al. // *AIDS*. — 2017. — Vol. 22, no. 13. — P. 1677–1679.
18. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey / S. Lambert-Niclot, R. Tubiana, C. Beaudoux et al. // *AIDS*. — 2012. — Vol. 26, no. 8. — P. 971–975.

19. Efavirenz concentrations in CSF exceed IC50 for wild-type HIV / B. M. Best, P. P. Koopmans, S. L. Letendre et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, no. 2. — P. 354–357.

20. Effects of formulation and dosing strategy on amprenavir concentrations in the seminal plasma of human immunodeficiency virus type 1-infected men / N. I. Chaudry, J. J. Eron, O. J. Naderer et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 35, no. 6. — P. 760–762.

21. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men / J. Ghosn, J. P. Viard, C. Katlama et al. // *AIDS.* — 2004. — Vol. 18, no. 3. — P. 447–457.

22. Eyre, R. C. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy / R. C. Eyre, G. Zheng, A. A. Kiessling // *Urology.* — 2000. — Vol. 55, no. 4. — P. 591.

23. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1990;322: P. 166–172.

24. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet.* 1998;352: P. 1510–1514

25. Fredericks D.N., Relman D.A. Application of Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis of Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* – 1999. – №29. – P. 459 - 471.

26. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load / S. Cu-Uvin, A. K. DeLong, K. K. Venkatesh et al. // *AIDS.* — 2010. — Vol. 24, no. 16. — P. 2489–2497.

27. Goeddert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1987;257: P. 331–334.

28. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? / V. Maiques, A. Garcia-Tejedor, A. Perales et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 108, no. 2. — P. 137–141.

29. Herold M., Meise U., Gunther V. et al. Serum concentrations of circulating endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in HIV-1-seropositive injecting drug users // *Presse Med.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1855–1857.

30. Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma, among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy / R. A. Zuckerman, W. L. Whittington, C. L. Celum et al. // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190, no. 1. — P. 156–161.

31. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: P. 709—750.

32. Human immunodeficiency virus isolated from amniotic fluid / D. C. Mundy, R. F. Schinazi, A. R. Gerber et al. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2, no. 8556. — P. 459–460.

33. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 / R. D. Semba, N. Kumwenda, D. R. Hoover et al. // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180, no. 1. — P. 93–98.

34. Identification of ongoing human immunodeficiency virus type 1 (HIV1) replication in residual viremia during recombinant HIV-1 poxvirus immunizations in patients with clinically undetectable viral loads on durable suppressive highly active antiretroviral therapy / C. Shiu, C. K. Cunningham, T. Greenough et al. // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, no. 19. — P. 9731–9742.

35. Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-infected pregnant women at full term / B. K. Mohlala, T. J. Tucker, M. J. Besser et al. // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192, no. 3. — P. 488–491.

36. J. L. Fahey, J. M. G. Taylor, R. Detels, et al., “The Prognostic Value of Cellular and Serologic Markers in Infection with Human Immunodeficiency Virus

Type 1,” *The New England Journal of Medicine*, Vol. 322, No. 3, 1990, pp. 166-172.

37. Kaslow R.A., Dorak T., Tang J.J. Influence of host genetic variation on susceptibility to HIV type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 2015; 191 Suppl 1: p. 68–77.

38. Leach C. *Introduction to statistics: a nonparametric approach for the social sciences* / C. Leach. – Chichester: Wiley, 1989. – 251-265 p.

39. Les personnes seropositives ne souffrant d’aucune autre mst et suivant un traitement antiretroviral efficace ne transmettent pas le vih par voie sexuelle / P. Vernaa, B. Hirschel, E. Bernasconi, M. Flepp // *Bulletin des medecins suisses*. — 2008. — Vol. 89, no. 5. — P. 165–169.

40. Lyle R., Watanabe D., te Vruchte D., Lerchner W., Smrzka O.W., Wutz A., Schageman J., Hahner L., Davies C., and Barlow D.R, 2000. The imprinted antisense RNA at the *Igf2r* locus overlaps but does not imprint *Mas7*. *Nat. Genet.* 25:, 19-21.

41. Mellors J.W., Margolick J.B., Phair J.P., Rinaldo C.R., Detels R., Jacobson L.P. et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *J. A. M. A.* 2007; 297 (21): 2349–50.

42. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDSrelated condition: Three year follow up of the San Francisco General Hospital Cohort. *BMJ.* 1988;296: P. 745–750.

43. Ongoing HIV replication in cerebrospinal fluid under successful monotherapy / M. Bierhoff, C. A. Boucher, A. Fibriani, R. W. Ten Kate // *Antivir. Ther. (Lond.)*. — 2013; - P. 32-37.

44. Penetration of efavirenz into the male genital tract: drug concentrations and antiviral activity in semen and blood of HIV-1-infected men / S. Taylor, H. Reynolds, C. A. Sabin et al. // *AIDS*. — 2001. — Vol. 15, no. 15. — P. 2051–2053.

45. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy / P. M. Sheth, C. Kovacs, K. S. Kemal et al. // *AIDS*. — 2009. — Vol. 23, no. 15. — P. 2050–2054.



46. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of efavirenz in the semen and blood of human immunodeficiency virus type 1-infected men / Y. S. Reddy, S. K. Gotzkowsky, J. J. Eron et al. // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 186, no. 9. — P. 1339–1343.

47. Phillips A.N., Lampe F.C., Smith C.J., Geretti A.M., Rodger A., Lodwick R.K., Cambiano V. et al. Ongoing changes in HIV RNA levels during untreated HIV infection: implications for CD4 cell count depletion. *AIDS*. 2010; 24 (10): p. 1561–1567.

48. Pitrak D.L., Bak P.M., DeMarais P. et al. Depressed neutrophil superoxide production in human immunodeficiency virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 167. – P. 1402-1404.

49. Pitrak D.L., Tsai H.C., Mullane K.M. et al. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 98. – P. 2716–2718.

50. Pluda J.M., Mitsuya H., Yarchoan R. Hematologic effects of AIDS therapies // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 5. – P. 236–243.

51. Pokrovsky V.V., ed. HIV infection and AIDS: Clinical guidelines // *VICH-infektsiya I SPID: Klinicheskie Rekomendatsii* // 2 ed. Moscow: Meditsina; 2009. (in Russian): p. 10-18.

52. Root R.K., Metcalf J., Oshino N., Chance B. Oxygen peroxide release from human granulocytes during phagocytosis. I. Documentation, quantitation and some regulating factors // 1995. - *J.Clin.Invest.* – V. 55. – P. 945-947.

53. Rule S.A., Hooker M., Costello C. et al. Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease // *Am. J. Hematology.* – 2004. – Vol. 47. – P. 168–70.

54. Stossel, T.P. The machinery of blood cell movements / T.P. Stossel // *Blood.* – 2016. – V. 82, № 2. – P. 367-379.

55. Temporal and lateral dynamics of HIV shedding and elevated sodium in breast milk among HIV-positive mothers during the first 4 months of breast-feeding

/ K. Semrau, M. Ghosh, C. Kankasa et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2018. — Vol. 47, no. 3. — P. 320–328.

56. The GAP Report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2016, 3-12 p.

57. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults / J. M. Kilby, J. P. Lalezari, J. J. Eron et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2012. — Vol. 18, no. 10. — P. 685–693.

58. Tisne C., Roques B.P., Dardel F. The annealing mechanism of HIV-1 reverse transcription primer onto the viral genome. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 5, pp. 3588–3595.

59. Абакушина, Е. В. Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е. В. Абакушина, [и др.] // *Иммунология.* – 2012. – № 4. – С. 220-224.

60. Агаджанян, Н.А. Экологическая физиология человека / Н.А. Агаджанян, А.Г. Марачев, Г.А. Бобков. – М.: КРУК, 1998. – 416-424 с.

61. Ариэль Б.М. Взаимодействие микроорганизмов с клетками хозяина в процессе фагоцитоза / Б.М. Ариэль // *Архив патологии.* 1996. - № 1. - С. 70-98.

62. Барановская, Т. А. Иммунная система и ее патология / Т. А. Барановская. // *Наука и инновации.* – 2014. – № 6. – С. 8-11.

63. Белоусов, Ю. Б. Справочник Видаль, Лекарственные препараты в России: Справочник. М: АстраФармСервис, 2022. – С. 1120.

64. Беляков НА, Трофимова ТН, Боева ЕВ, Семёнова МД. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(2): С. 17-23.

65. Богданова, Н. М. Иммунитет: традиционные представления и новые данные о формировании иммунного ответа в онтогенезе / Н. М. Богданова, Т. В. Габруская, Е. А. Лобанова-Дайн. // *Педиатрическая фармакология.* – 2008. – 5. – С. 78-87.

66. Братлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Братлетт. – М. : Москва, - 2007. – 582-584 с.
67. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков. – СПб. : SOTIS, 2002. – 477 с.
68. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Терсенов О.А. Биохимические сдвиги и их оценка в диагностике патологических состояний. М.: Медицинская книга, 2002. 318-320 с.
69. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цёфель. – Минск: диаСофт, 2005. – 608-609 с.
70. Владимирская, Е. Б. Нормальное кроветворение и его регуляция / Е. Б. Владимирская. // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 2. – С. 109-119.
71. Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю., Ларионов А.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(3):186-192.
72. Воробьева, А. А. Иммунология и аллергология / А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 288-312 с.
73. Галактионов, В. Г. Эволюция иммунологии / В. Г. Галактионов. – М.: АкадемКнига, 205. – 408-448 с.
74. Гриншпун Г.Д., Виноградова Ю.Е. Эозинофилы и эозинофилии. Тер. арх. 1993; 10: 87—90.
75. Денисенко, В.Б. Клинико-иммунологическая характеристика ранних стадий вич-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №4. – С. 20-24.
76. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология: Учебник / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман ; под. ред. Н. Н. Зайко и Ю. В. Быця. – 5-е издание. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 640с.

77. Заморина, С. А. Toll-подобные рецепторы - подъем по тревоге / С. А. Заморина, М. Б. Раев. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016. – № 2. – С. 5-16.

78. Змушко, Е. И. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.

79. Кетлинский, С.А., Иммунология для врачей. / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина – СПб., 1998. – 156-161 с.

80. Климова, Е. М. Исторические аспекты изучения фагоцитоза. Современные представления о фагоцитарном процессе / Е. М. Климова, М. О. Иваненко. // Ученые записки таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: биология, химия. – 2011. – № 4. – С. 110-118.

81. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Электронный ресурс] / О.Н.Леонова, Е.В.Степанова, В.В.Рассохин и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Том 10, № 2. – С. 54-68.

82. Коваленко, А. Л. Иммунный ответ при вирусных инфекциях руководство для врачей / А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев. – СПб.: Санкт-Петербург, 1998. – 67-72 с.

83. Козлов, В.А. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ / В.А. Козлов, И.Н. Журавкин, И.Г. Цырлова. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 2010. – 222-225 с.

84. Кухарчук, А. Л. Стволовые клетки / А. Л. Кухарчук. – Киев : КРС - медицинские технологии, 2004. – 506 с.

85. Леви Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДА / Д. Э. Леви ; пер. 3-го изд. с англ. Е. А. Монастырской ; под ред. Г. А. Игнатъевой. - Москва : Научный мир, 2010. – 734-740 с.

86. Лекция для слушателей цикла ОУ по специальности «Эпидемиология» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/5875490>

87. Липунова, Е.А. Физиология крови: моногр. исслед. / Е.А. Липунова, М.Ю. Скорокина. – Белгород: Изд-во БелГУ. - 2007. – 324-331 с.
88. Ллуэлин М.Б. Определение нуклеотидной последовательности ДНК. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. - М.: Мир, 1999.- С. 428 - 447.
89. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2019. – С. 1216.
90. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджитов, Ч. Джаневей. // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 161-167.
91. Молекулы адгезии и клеточно - цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска / Искандарова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакова Э.Р., Мингазетдинова Л.Н., Сахаутдинова Г.М. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №5. С. 14 - 20.
92. Мустафаева, Д. С. Эпидемиологическая ситуация по вич-инфекции / Д. С. Мустафаева. // Человек-природа-общество: теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии и валеологии. – 2016. – № 2. – С. 93-95.
93. Новодержкина, Ю.К. Конфигурация и поверхность клеток в норме и патологии / Ю.К. Новодержкина, З.Г. Шишканова, Г.И. Козинец. – М.: Триада-фарм, 2009. – 152 с.
94. Олейников, П. Н. Дифференцированный подход к лечению острого парапроктита у общепроктологических и ВИЧ-инфицированных пациентов / П. Н. Олейников, [и др.] // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. – 2008. – № 2. – С. 42-46.
95. Патопфизиология системы крови. Часть II. Нарушения в системе лейкоцитов / О. В. Николаева, М. А. Кучерявченко, Н. А. Шутова и др. – Харьков: «Типография Мадрид», 2016. – 77-89 с.
96. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция: Информационный бюллетень № 38/ В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова, Е. В. Буравцова. – М.:

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2014. – 53-60 с.

97. Покровский, В. И. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816-882 с.

98. Попова, Н. Н. Общая иммунология / Н. Н. Попова, Е. А. Романова. – Харьков: Издательство Харьковского национального университета, 2001. – 202 с.

99. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова, и др. – СПб.: 21 век, 2004. – 689-696 с.

100. Романенко, Н. А. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения / Н. А. Романенко, С. С. Бессмельцев. // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 775-783.

101. Сабанчиева Ж.Х. СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ // Фундаментальные исследования. – 2017. – № 7. – С. 33-35.

102. Селиванов, Е.А. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий в российской федерации / Е.А. Селиванов, [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – № 2. – С. 62-68.

103. Селимова, Л. М. Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) / Л. М. Селимова. и др. // Вопросы вирусологии. – 2015. – № 2. – С. 31-34.

104. Скоркина, М.Ю. Основы иммунологии. Учебно-методический комплекс для бакалавров по дисциплине / М.Ю. Скоркина, Т.А. Погребняк. – М., 2010. – 225 с.

105. Соколова, Е. И. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Е. И. Соколова. – М. : Медицина, 1998. – 43-48 с.

106. Сомова, Л. М. Роль моноцитов/макрофагов в патогенезе вирусных инфекций / Л. М. Сомова, Н. Г. Плеханов. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 5-9.

107. Сысоев, К. А. Диагностическая роль определения хемокинов И ИХ рецепторов при хроническом гепатите С / К. А. Сысоев, А. Б. Чухловин. // Иммунология. – 2012. – № 2. – С. 23-29.

108. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

109. Черешнев, В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева. // Медицинская иммунология. – 2011. – № 6. – С. 557-568.

110. Чухловин.А.Б. Метод ПЦР в клинической лабораторной диагностике // Справочник заведующего КДЛ. 2018. №4 с.23-31.

111. Шаболтас, А. В. ВИЧ-инфекция: психологические и социальные основы исследований и превенции. Учебное пособие. СПбГУ / А. В. Шаболтас, О. Н. Боголюбова, Р. В. Скочилов. – СПб. : Санкт-Петербургского медицинского государственного университета, 2014. – 99 с.

112. Шиффман, Ф. Дж. Патолофизиология крови / Ф. Дж. Шиффман. – М.; СПб.: «Бином» – «Невский Диалект», 2010. – 448-451 с.

113. Ягода, А. Молекулы адгезии: вклад в формирование диспластического фенотипа / А. Ягода, В., Н. Л. Гладких. // медицинский вестник северного кавказа. – 2015. – № 1. – С. 55-60.

114. Яковлев АА, Мусатов ВБ, Савченко МА. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2015;7(1): С. 84-8.