

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ НЕЙРОКОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кныш С.В.¹, Скляр Л.Ф.², Черкасова Ю.С.³, Черникова А.А.^{3,4},
Кныш А.А.¹, Невежкина Т.А.¹, Чагина Е.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. ВИЧ-инфекция тесно связана с поражением нервной системы и даже не смотря на применение антиретровирусной терапии, остается высокий риск развития неврологических осложнений. Учитывая ограниченную проницаемость гематоэнцефалического барьера, возможность его поражения как напрямую белками ВИЧ-инфицированных клеток, так и опосредованно иммунной системой, путем индукции выработки медиаторов воспаления, вовлечение центральной нервной системы в патогенез ВИЧ-инфекции остается лишь вопросом времени. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР) — это полиэтиологичное патологическое состояние, связанное с прямым и опосредованным поражением нейронов при ВИЧ-инфекции. Роль взаимодействия врожденной иммунной системы и медиаторов нервной системы при вирусных инфекциях позволяет предположить, что у людей, склонных к развитию ВАНР при ВИЧ-инфекции, могут быть выявлены специфические изменения в содержании, а также соотношении про- и противовоспалительных цитокинов, — одних из наиболее полипотентных медиаторов иммунной регуляции. Цель исследования — охарактеризовать особенности сывороточного содержания и взаимосвязи показателей факторов врожденного иммунитета с результатами нейрокогнитивного тестирования у людей, живущих с ВИЧ.

В исследование было включено 123 человека, из которых 93 человека — люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, разделенные на 3 группы по стадиям ВИЧ-инфекции, согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции; 30 человек — группа условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с представителями основных групп и представляющая группу контроля. Определение содержания IL-1 β , IL-10 в сыворотке венозной крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень CD4⁺T-лимфоцитов определялся методом проточной цитометрии.

Адрес для переписки:

Кныш Сергей Васильевич
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (914) 662-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Address for correspondence:

Knysh Sergey V.
Pacific State Medical University
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 2.
Phone: 7 (914) 662-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Образец цитирования:

С.В. Кныш, Л.Ф. Скляр, Ю.С. Черкасова, А.А. Черникова, А.А. Кныш, Т.А. Невежкина, Е.А. Чагина «Характеристика взаимосвязи факторов врожденного иммунитета и результатов оценки нейрокогнитивной функции у людей, живущих с ВИЧ: промежуточные результаты исследования» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 437-444. doi: 10.46235/1028-7221-1176-RBT
© Кныш С.В. и соавт., 2022

For citation:

S.V. Knysh, L.F. Sklyar, Yu.S. Cherkasova, A.A. Chernikova, A.A. Knysh, T.A. Nevezhkina, E.A. Chagina "Relationships between the factors of innate immune system and results of neurocognitive function parameters in the persons living with HIV infection: interim results of the study", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 437-444. doi: 10.46235/1028-7221-1176-RBT
DOI: 10.46235/1028-7221-1176-RBT

Нейрокогнитивное тестирование с использованием таблиц Шульте, теста Мюнстерберга проводилось медицинским психологом, согласно общепринятым методикам.

Выявлено достоверное повышение содержания IL-10 в сыворотке крови представителей основных групп в сравнении с группой контроля, а также в группе III в сравнении со значениями из групп I и II. Уровни IL-1 β , CD4⁺T-лимфоцитов были достоверно ниже в группе III, в сравнении со всеми остальными группами. Показатель эффективности работы, определяемый в тесте с таблицами Шульте, был снижен во всех группах, относительно группы контроля, с достоверным преобладанием результатов, полученных в группах I и II над результатами участников из группы III. Результат теста Мюнстерберга был в равной степени снижен во всех основных группах относительно значений, полученных в группе контроля. При оценке коэффициента Спирмена было установлено наличие различных профилей корреляционных связей в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: нейрокогнитивная дисфункция, врожденный иммунитет, ВИЧ, цитокины, ВАHP, тест Мюнстерберга

RELATIONSHIPS BETWEEN THE FACTORS OF INNATE IMMUNE SYSTEM AND RESULTS OF NEUROCOGNITIVE FUNCTION PARAMETERS IN THE PERSONS LIVING WITH HIV INFECTION: INTERIM RESULTS OF THE STUDY

Knysh S.V.^a, Sklyar L.F.^b, Cherkasova Yu.S.^c, Chernikova A.A.^{c,d},
Knysh A.A.^a, Nevezhkina T.A.^a, Chagina E.A.^a

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b M. Vladimirsky Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

^c Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

^d Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. HIV infection is closely associated with damage to the nervous system, even despite usage of antiretroviral therapy. Thus, the patients are at a high risk for neurological complications. Due to limited permeability of the blood-brain barrier, the opportunity of its damage, both directly by the proteins of HIV-infected cells and indirectly, by immune system, e.g., inducing the production of inflammatory mediators, the involvement of the central nervous system in pathogenesis of HIV infection seems to be only a matter of time. HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) comprise a poly-etiological pathological condition associated with direct and indirect damage to neurons in HIV infection. The role of interaction between the innate immune system and nervous system mediators in viral infections suggests that the specific changes in content and ratios of pro- and anti-inflammatory cytokines that are among the most polypotent mediators of immune regulation can be detectable in the persons prone to the development of HAND in HIV infection. The purpose of the present study was to characterize the features of serum content and the relationship between the indexes of innate immunity factors with the results of neurocognitive testing in the persons living with HIV.

123 persons were included in the study, of which 93 subjects live with HIV infection. They were divided into 3 groups according to the stages of HIV infection, according to the Russian Classification of HIV infection. 30 persons represented a group of healthy volunteers, comparable in age and gender with the members of main groups, and served as a control group. Determination of IL-1 β and IL-10 contents in blood serum was carried out by solid-phase enzyme immunoassay. The level of CD4⁺T lymphocytes was determined by flow cytometry. Neurocognitive testing using Schulte tables, the Munsterberg test was conducted by a medical psychologist, according to generally accepted methods.

A significant increase in the serum IL-10 content in subjects from the main groups was revealed as compared with the control group, as well as in group III compared with the values groups I and II. The levels of IL-1 β , CD4⁺T lymphocytes were significantly lower in group III, compared with all other groups. The personal performance index determined by testing with Schulte tables was reduced in all groups, relative to the controls, with a significant predominance of the results in groups I and II over the results of the participants from group

III. The scores in Munsterberg test were equally diminished in all the main groups compared to the control values. When assessing the Spearman coefficient, the presence of various correlation profiles was established, depending on the stage of the disease.

Keywords: neurocognitive dysfunction, innate immunity, HIV, cytokines, HAND, Munsterberg test

Введение

С момента обнаружения первого случая ВИЧ-инфекции в России в 1987 году, показатели немаломо росли и на конец 2021 года составляло более 1,5 млн случаев. Более 400 тысяч человек умерло за весь период наблюдения, при этом лишь 68% людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), состояло на диспансерном учете в 2021 году, а получало антиретровирусную терапию (АРТ) – 82% [2]. Несмотря на активно реализуемую политику профилактики и просвещения о проблеме ВИЧ-инфекции, эпидемиологическая картина остается тревожной. А учитывая длительный период субклинического течения инфекции и низкие охваты тестирования среди уязвимых групп населения, можно полагать, что реальная заболеваемость ВИЧ инфекцией значительно превышает задокументированные значения. В тоже время даже среди получающих терапию ЛЖВ, остается высоким процент случаев прогрессирования заболевания, связанный как с низкой приверженностью к терапии, так и с иными факторами [8].

ВИЧ-инфекция тесно связана с поражением нервной системы, и, даже несмотря на применение антиретровирусной терапии, остается высокий риск развития неврологических осложнений. ВИЧ поражает преимущественно CD4⁺T-лимфоциты и клетки моноцитарно/макрофагального происхождения, что приводит к активной диссеминации возбудителя по всему организму, с последующим развитием хронического мультисистемного воспаления – процесса, реализуемого через несколько различных механизмов, включающих в себя как неадекватный ответ иммунной системы на кишечную микробиоту, так и активацию иммунной системы на фоне АРТ с последующим формированием синдрома восстановления иммунитета [1, 14]. Учитывая ограниченную проницаемость гематоэнцефалического барьера, возможность его поражения как напрямую белками ВИЧ-инфицированных клеток, так и опосредованно иммунной системой, путем индукции выработки медиаторов воспаления, вовлечение центральной нервной системы в патогенез ВИЧ-инфекции остается лишь вопросом времени. Применение АРТ по мнению большинства авторов может благоприятно сказаться на целостности гематоэнцефалического барьера, однако, существуют и противоположные мнения, базирующиеся на церебро- и вазотоксич-

ности препаратов, что делает вопрос адекватной терапии ВИЧ-ассоциированных поражений центральной нервной системы трудноразрешимым в настоящее время [6, 7, 10].

ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР) – это полиэтиологическое патологическое состояние, связанное с прямым и опосредованным поражением нейронов при ВИЧ-инфекции и основанное на трех основных диагностических категориях: бессимптомные нейropsychологические расстройства (БНР); легкие нейрокогнитивные расстройства (ЛНР) и ВИЧ-ассоциированная деменция [5]. Особо важное место занимают первые две категории, по причине того, что при БНР или ЛНР качество жизни ЛЖВ остается достаточно сохранным и чаще всего не выявляется в быту или на рабочем месте. Это обуславливает высокую важность нейрокогнитивных тестов для данной категории пациентов, однако, в определенной степени, является и «ловушкой», для специалиста, проводящего диагностику. Результаты подобных исследований, особенно при маловыраженных изменениях, сильно подвержены факторам образованности пациента, возраста, этнического происхождения, воспитания, поэтому однократное тестирование без оценки динамики может быть недостаточно точным и не продемонстрировать адекватную чувствительность, что обуславливает отсутствие единого мнения о том, какой набор тестов и шкал следует использовать в случае ВАНР [12].

Роль взаимодействия врожденной иммунной системы и медиаторов нервной системы при вирусных инфекциях позволяет предположить, что у людей, склонных к развитию БНР или ЛНР при ВИЧ-инфекции могут быть выявлены специфические изменения в содержании, а также соотношении про- и противовоспалительных цитокинов, – одних из наиболее полипотентных медиаторов иммунной регуляции [3, 4].

Цель исследования – охарактеризовать особенности сывороточного содержания и взаимосвязи показателей факторов врожденного иммунитета с результатами нейрокогнитивного тестирования у людей, живущих с ВИЧ.

Материалы и методы

В исследование было включено 123 человека, из которых 93 человека – люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, разделенные на 3 группы по стадиям ВИЧ-инфекции, согласно Российской

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF SURVEY PARTICIPANTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter	Группа контроля (Г-0) Control group (G-0)	Группа I 3-я стадия (Г-1) Group I Stage 3 (G-1)	Группа II 4А стадия, ремиссия (Г-2) Group II Stage 4A, remission (G-2)	Группа III 4А стадия, прогрессия (Г-3) Group II Stage 4A, progression (G-3)
Количество, человек Amount, peoples	30	20	58	15
Половой состав группы, мужчин / женщин Gender composition of the group, male / female	15/15	10/10	29/29	10/5
Возраст, лет Age, years	35,5 (29,0-47,5)	37,5 (29,5-45,5)	43,5 (35,75-49,00)	38,0 (36,0-46,0)
Срок болезни, лет Duration of illness, years	–	2,0 (1,0-4,5)	8,0 (4,00-15,25)	4,0 (0,5-6,0)

классификации ВИЧ-инфекции; 30 человек – группа условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с представителями основных групп и представляющая группу контроля. Основные группы представлены пациентами, находящимися на амбулаторном лечении в Центре профилактики и борьбы со СПИД ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока: группа I – пациенты с ВИЧ-инфекцией, стадия 3; группа II – пациенты с ВИЧ-инфекцией, стадия 4А, фаза ремиссии; группа III – пациенты с ВИЧ-инфекцией, стадия 4А, фаза прогрессии. Характеристика участников исследования представлена в таблице 1. У всех участников исследования было исключено наличие острых заболеваний, обострения иных хронических заболеваний. Определение содержания IL-1β, IL-10 в сыворотке венозной крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием анализатора Multiscan, наборов реактивов R&D Systems (каталожные номера DY217B, DY201). Уровень CD4⁺T-лимфоцитов определялся методом проточной цитометрии. Нейрокогнитивное тестирование с использованием таблиц Шульте, теста Мюнстерберга проводилось медицинским психологом, согласно общепринятым методикам. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 методами непараметрической статистики. Нормальность распределения оценивалась методом Колмо-

рова–Смирнова, достоверность различий между сравниваемыми группами с использованием медианного критерия, U-критерия Манна–Уитни. Оценка корреляционных связей оценивалась с использованием корреляционного критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Значения исследуемых показателей у участников групп представлено в таблице 2. Выявлено достоверное повышение содержания IL-10 в сыворотке крови представителей основных групп в сравнении с группой контроля, а также в группе III в сравнении со значениями из групп I и II. Уровни IL-1β, CD4⁺T-лимфоцитов были достоверно ниже в группе III, в сравнении со всеми остальными группами. Показатель эффективности работы, определяемый в тесте с таблицами Шульте, был снижен во всех группах, относительно группы контроля, с достоверным преобладанием результатов, полученных в группах I и II над результатами участников из группы III. Результат теста Мюнстерберга был в равной степени снижен во всех основных группах относительно значений, полученных в группе контроля. При оценке коэффициента Спирмена было установлено наличие различных профилей корреляционных связей в зависимости от стадии заболевания, данные представлены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОСНОВНЫХ ГРУПП, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. VALUES OF STUDIED PARAMETERS IN MAIN GROUPS, PARTICIPATING IN THE SURVEY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter	Группа контроля (Г-0) Control group (G-0)	Группа I 3-я стадия (Г-1) Group I Stage 3 (G-1)	Группа II 4А стадия, ремиссия (Г-2) Group II Stage 4A, remission (G-2)	Группа III 4А стадия, прогрессия (Г-3) Group II Stage 4A, progression (G-3)	р-значение p-value
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	8,17 (3,32-15,37)	17,86* (12,34-17,86)	14,13* (6,79-26,52)	40,28* (14,26-55,89)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	1,23 (0,79-2,26)	1,73 (1,25-2,09)	1,47 (1,07-2,18)	1,19* (0,89-1,28)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,05
CD4, клеток/мкл CD4, cells/μL	1020 (910-1300)	625,5* (500,50-857,75)	637,5* (354,75-885,00)	252,0* (90,0-309,0)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
Эффективность работы, с Effectiveness of work, sec	36,4 (31,5-39,8)	41,5* (37,90-46,95)	44,9* (38,2-54,4)	45,2* (38,8-59,2)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Тест Мюнстерберга, слов Munsterberg Test, words	21 (19,0-24,0)	15* (13,0-17,0)	15* (12,0-18,0)	15* (11,0-17,0)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

Примечание. * – статистическая достоверность различий с группой контроля: p < 0,05.

Note. *, statistical significance of differences with the control group: p < 0.05.

Дискуссия об уровне IL-1β продолжает проблему дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, вызванного ВИЧ. Классический взгляд сфокусирован на негативной роли IL-1β в патогенезе как ВАНР, так и самой ВИЧ-инфекции и, в большинстве исследований, отмечается преобладание уровня данного цитокина в сыворотке ЛЖВ, его снижение на фоне АРТ, однако без достижения контрольных цифр [11]. На данном этапе исследования нами было выявлено снижение уровня IL-1β только в группе III, на фоне прогрессирования заболевания. Учитывая отрицательную корреляцию показателя IL-1β с сроком болезни, а также его сильную положительную связь с результатом теста Мюнстерберга, мы можем предполагать, что данный цитокин играет различную роль в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и нельзя исключать его нейропротективную функцию на поздних этапах болезни.

Мнения о роли IL-10 при хронических вирусных инфекциях в целом, и ВИЧ-инфекции в частности, разнятся. В широком круге исследо-

ваний обсуждается протективная роль данного цитокина, направленная на сохранение уровня CD4⁺T-лимфоцитов и влияющая на благоприятный прогноз АРТ [13]. Однако в течение последних трех лет, на фоне активного применения высокоактивной АРТ, появились исследования, демонстрирующие иную картину. По мнению ряда авторов, высокий уровень IL-10 ассоциирован с индукцией персистенции ВИЧ в лимфатических узлах и иных резервуарах в человеческом организме [9]. Данные представленные в нашем исследовании позволяют признать вероятность существования негативного влияния IL-10 на патогенез ВИЧ-инфекции и ВАНР, что следует как из общего значимого повышения уровня IL-10 в группе III, так и наличия отрицательной корреляционной связи в этой группе между данным цитокином и показателем Теста Мюнстерберга, который позволяет судить о нарушении в одном из основных когнитивных доменов. Неоднозначная картина отрицательной корреляционной связи между уровнем IL-10 и давностью заболевания зафиксирована в группе II, в которой

ТАБЛИЦА 3. ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В ОСНОВНЫХ ГРУППАХ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

TABLE 3. VALUES OF SPEARMEN CORRELATION COEFFICIENT BETWEEN STUDIED PARAMETER IN MAIN GROUPS

Группа Group		IL-1 β	IL-10	CD4	Срок болезни Duration of illness	Тест Мюнстерберга, слов Munsterberg Test, words
Группа I 3-я стадия (Г-1) Group I Stage 3 (G-1)	IL-1 β	1,000	-0,314	-0,036	0,805*	-0,195
	IL-10	-0,314	1,000	-0,200	-0,265	-0,138
	CD4	-0,036	-0,200	1,000	-0,449*	0,022
	Срок болезни Duration of illness	0,805*	-0,265	-0,449*	1,000	0,029
	Тест Мюнстер- берга, слов Munsterberg Test, words	-0,195	-0,138	0,022	0,029	1,000
Группа II 4А стадия, ремиссия (Г-2) Group II Stage 4A, remission (G-2)	IL-1 β	1,000	0,100	-0,300	-0,616	-0,092
	IL-10	0,100	1,000	-0,900*	-0,667*	-0,155
	CD4	-0,300	-0,900*	1,000	0,014	0,194*
	Срок болезни Duration of illness	-0,616	-0,667*	0,014	1,000	0,094
	Тест Мюнстер- берга, слов Munsterberg Test, words	-0,092	-0,155	0,194*	0,094	1,000
Группа III 4А стадия, прогрессия (Г-3) Group II Stage 4A, progression (G-3)	IL-1 β	1,000	0,300	-0,346	-0,443*	0,975*
	IL-10	0,300	1,000	-0,196	-0,201	-0,051*
	CD4	-0,346	-0,196	1,000	0,205	0,376
	Срок болезни Duration of illness	-0,443*	-0,201	0,205	1,000	-0,112
	Тест Мюнстер- берга, слов Munsterberg Test, words	0,975*	-0,051*	0,376	-0,112	1,000

Примечание. * – корреляция значима на уровне $p < 0,05$.

Note. *, correlation is significant at the level of $p < 0,05$.

на фоне АРТ достигнута ремиссия, что вероятно может быть свидетельством эффективности терапии и благоприятным признаком, в долгосрочной перспективе. В пользу данного суждения свидетельствует и наличие сильной отрицательной связи между уровнем IL-10 и количеством CD4⁺T-лимфоцитов в данной группе, что, учитывая достоверное преобладание последних в этой группе над значениями, зафиксированными

у пациентов из группы III, также может служить демонстрацией подавления продукции IL-10 на фоне ремиссии ВИЧ-инфекции.

Заключение

На текущем этапе исследования зафиксировано наличие ряда особенностей в состоянии врожденной иммунной системы, уровня CD4⁺T-лимфоцитов и нейрокогнитивного статуса ЛЖВ.

Зарегистрированные корреляционные связи, различающиеся в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции подчеркивают сложность и многокомпонентность патогенеза данного заболевания и связанных с ним нарушений в нервной системе — ВАНР. Важным является также то, что у всех обследованных пациентов, не зависимо от стадии болезни, отмечалось ухудшение результатов нейрокогнитивных тестов, что подчеркивает влияние ВИЧ инфекции на состояние высшей нервной деятельности и требует дальнейшего, углубленного исследования. В рамках данного исследования планируется увеличить численность групп и расширить перечень исследуемых показателей врожденной иммунной системы и

их ассоциации со состоянием нейрокогнитивных функций ЛЖВ.

Благодарности

Авторы выражают признательность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, первому проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Гранковской Лидии Викторовне, проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Елисейевой Екатерине Валерьевне, а также заведующему кафедрой, д-ру мед. наук, профессору Маркеловой Елене Владимировне, за поддержку исследования в рамках внутривузовского научного гранта и программы кадрового резерва.

Список литературы / References

1. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 2. С. 139-149. [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 2, pp. 139-149. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149.
2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. [Электронный ресурс] // Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2022. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>. [HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2021 [Electronic resource] // Specialized Research Department for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. 2022]. Access mode: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>.
3. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Зенина А.А., Костюшко А.В., Федянина Л.Н. Роль белка S100b и BDNF в иммунопатогенезе нейровоспаления у лиц с индуцированной иммунокомпрометацией // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 237-242. [Knysh S.V., Markelova E.V., Zenina A.A., Kostushko A.V., Fedyanina L.N. Role of S100b protein and BDNF in immunopathogenesis of neuroinflammation in the patients with induced immunocompromised state. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 237-242. (In Russ.)]
4. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Симакова А.И., Караулов А.В. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 329-337. [Knysh S.V., Markelova E.V., Simakova A.I., Karaulov A.V. Neuropeptide system parameters in acute herpes zoster. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 329-337. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-TFO-1256.
5. Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Симакина О.Е., Беляков Н.А. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2018. Т. 10, № 4. С. 7-24. [Trofimova T.N., Katayeva G.V., Gromova E.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V., Simakina O.E., Belyakov N.A. HIV-associated neurocognitive disorders: diagnosis, detection of causes and therapy efficiency. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, no. 4, pp. 7-24. (In Russ.)]
6. Bertrand L., Nair M., Toborek M. Solving the blood-brain barrier challenge for the effective treatment of HIV replication in the central nervous system. *Curr. Pharm. Des.*, 2016, Vol. 22, no. 35, pp. 5477-5486.
7. Bertrand L., Velichkovska M., Toborek, M. Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2021, Vol. 16, pp. 74-89.
8. Chen L., Yang J., Zhang R., Xu Y., Zheng J., Jiang J., Jiang J., He L., Wang N., Yeung P.C., Oan X. Rates and risk factors associated with the progression of HIV to AIDS among HIV patients from Zhejiang, China between 2008 and 2012. *AIDS Res. Ther.*, 2015, Vol. 12, 32. doi: 10.1186/s12981-015-0074-7.
9. Harper J., Ribeiro S.P., Chan C.N., Aid M., Deleage C., Micci L., Pino M., Cervasi B., Raghunathan G., Rimmer E., Ayanoglu G., Wu G., Shenvi N., Barnard R.J., Del Prete G.Q., Busman-Sahay K., Silvestri G., Kulpa D.A., Bosinger S.E., Easley K.A., Howell B.J., Gorman D., Hazuda D.J., Estes J.D., Sekaly R.P., Paiardini M. Interleukin-10 contributes to reservoir establishment and persistence in SIV-infected macaques treated with antiretroviral therapy. *J. Clin. Invest.*, 2022, Vol. 132, no. 8, e155251. doi: 10.1172/JCI155251.
10. McRae M. HIV and viral protein effects on the blood brain barrier. *Tissue Barriers*, 2016, Vol. 4, no. 1, e1143543. doi: 10.1080/21688370.2016.1143543.

11. Osuji F.N., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Nkiruka R.U. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J. Biomed. Sci.*, 2018, Vol. 25, 88. doi: 10.1186/s12929-018-0490-9.
12. Vastag Z., Fira-Mladinescu O., Rosca E.C. HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND): Obstacles to Early Neuropsychological Diagnosis. *Int. J. Gen. Med.*, 2022, Vol. 15, pp. 4079-4090.
13. Villacres M.C., Kono N., Mack W.J., Nowicki M.J., Anastos K., Augenbraun M., Liu C., Landay A., Greenblatt R.M., Gange S.J., Levine A.M. Interleukin 10 responses are associated with sustained CD4 T-cell counts in treated HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 206, no. 5, pp. 780-789. doi: 10.1093/infdis/jis380.
14. Xie Y., Sun J., Wei L., Jiang H., Hu C., Yang J., Huang Y., Ruan B., Zhu B. Altered gut microbiota correlate with different immune responses to HAART in HIV-infected individuals. *BMC Microbiol.*, 2021, Vol. 21, 11. doi: 10.1186/s12866-020-02074-1.

Авторы:

Кныш С.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Скляр Л.Ф. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Черкасова Ю.С. — медицинский психолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

Черникова А.А. — к.м.н., и. о. заместителя главного врача по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; доцент Школы Медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Кныш А.А. — студентка факультета общественного здоровья ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Невежкина Т.А. — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Чагина Е.А. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Knysh S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Sklyar L.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Infectious Diseases, M. Vladimirovsky Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Cherkasova Yu.S., Medical Psychologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

Chernikova A.A., PhD (Medicine), Deputy Head for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Regional Clinical Hospital No. 2; Associate Professor, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Knysh A.A., Student, Clinical Psychology, Faculty of Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Nevezhkina T.A., Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Chagina E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 13.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 13.07.2022
Accepted 28.07.2022