

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕЙРОЭНДОКРИННУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ИММУНОГЕНЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Бахметьев Б.А.¹, Бочаров Г.А.^{2,3}, Зверев С.Я.⁴, Калашникова Н.С.⁴

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» г. Пермь, Россия

² ФГБУН «Институт вычислительной математики имени Г.И. Марчука» Российской академии наук, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Пермский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

Резюме. Проведен анализ параметров иммунной и эндокринной систем у 84 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 1 до 182 месяцев. Часть обследованных детей (36 пациентов) не получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Остальные (48 пациентов) получали разные варианты антиретровирусной терапии. В образцах венозной крови детей, определяли лейкоцитарный состав. Одновременно определяли концентрацию гормонов. Регистрация экспрессии CD-молекул на лимфоцитах проводилась на проточном цитофлюориметре. Вирусную нагрузку в плазме крови ВИЧ-инфицированных детей количественно определяли методом ПЦР «в реальном времени». Снижение уровней свободного тироксина, кортизола и прогестерона наблюдалось у детей на фоне приема препаратов антиретровирусной терапии, по сравнению с их сверстниками, не принимавшими эти препараты. Выявлены позитивные корреляции между уровнем соматотропного гормона и численностью CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺. Аналогичная позитивная корреляция с числом Т-лимфоцитов установлена для свободного тироксина. Уровень прогестерона также позитивно коррелирует со значениями CD3⁺ и CD8⁺, но демонстрирует отрицательную корреляцию с числом CD4⁺. Еще одна позитивная корреляционная связь с числом Т-лимфоцитов в группе детей, не принимавших антиретровирусные препараты – выявлена с уровнем дегидроэпиандростерона. У детей на фоне антиретровирусной терапии появляются позитивные корреляционные связи между уровнем кортизола и CD3⁺, кортизолом и

Адрес для переписки:

Бахметьев Борис Аркадьевич
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева 13.
Тел.: 8 (922) 306-22-16.
E-mail: bachmetyev@mail.ru

Address for correspondence:

Boris A. Bakhmetyev
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (922) 306-22-16.
E-mail: bachmetyev@mail.ru

Образец цитирования:

Б.А. Бахметьев, Г.А. Бочаров, С.Я. Зверев,
Н.С. Калашникова «Влияние высокоактивной
антиретровирусной терапии на нейроэндокринную
регуляцию иммуногенеза у ВИЧ-инфицированных
детей» // Российский иммунологический журнал, 2024.
Т. 27, № 3. С. 723–738.
doi: 10.46235/1028-7221-16712-EOH

© Бахметьев Б.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

B.A. Bakhmetyev, G.A. Bocharov, S.Ya. Zverev,
N.S. Kalashnikova “Effect of highly-active antiretroviral
therapy on neuroendocrine regulation of immunogenesis in
HIV-infected children”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3,
pp. 723–738.
doi: 10.46235/1028-7221-16712-EOH

© Bakhmetyev B.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16712-EOH

CD8⁺, эстрадиолом и CD4/CD8, прогестероном и числом CD8⁺. Как и у детей, не принимавших антиретровирусные препараты, значимая позитивная связь выявлена между концентрацией свободного тироксина и значениями CD4⁺. Негативные корреляционные связи регистрируются между уровнем эстрадиола и процентом CD3⁺.

На фоне приема антиретровирусных препаратов корреляционный анализ между концентрацией вирусной РНК и исследованными гормонами значимые позитивные корреляции демонстрируют эстрадиол и тестостерон.

Однако на фоне приема антиретровирусных препаратов наблюдается негативная корреляция между уровнем тиреотропного гормона и концентрации вирусной РНК. Результаты корреляционного анализа между концентрацией вирусной РНК и исследованными иммунологическими параметрами в этой группе детей свидетельствует о своеобразной «нормализации» под действием антиретровирусной терапии, так как единственная позитивная корреляция с концентрацией вируса установлена для CD4⁺. Таким образом, изменение состояния эндокринной системы у перинатально ВИЧ-инфицированных детей может иметь важное значение в мониторинге системной регуляции иммуногенеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гормоны, вирусная нагрузка, лейкоциты, CD-фенотип, дети

EFFECT OF HIGHLY-ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY ON NEUROENDOCRINE REGULATION OF IMMUNOGENESIS IN HIV-INFECTED CHILDREN

Bakhmetyev B.A.^a, Bocharov G.A.^{b,c}, Zverev S.Ya.^d, Kalashnikova N.S.^d

^a Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

^b G. Marchuk Institute of Calculation Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^d Perm Territory Centre for Prevention and Treating of AIDS and Infection Diseases, Perm, Russian Federation

Abstract. Comparative assay has been made against the parameters of the immune and endocrine systems in 84 HIV-infected children born from HIV-infected mothers. One group of analyzed children (36 patients) did not receive highly-active antiretroviral therapy. Another group (48 patients) received different variants of highly-active antiretroviral therapy. Children aged from 1 to 182 months were examined. Venous blood samples taken from young patients were used to determine leukocyte blood composition considering the relative (%) and absolute number of blood cell counts. Hormone concentration was determined concurrently. CD-molecule expression by mononuclear cells was registered using flow cytofluorimeter. Plasma viral load in HIV-infected children was quantitatively detected with RT-PCR. Statistically significant lowering in the levels of free thyroxin, cortisol and progesterone was observed in children against a background of highly-active antiretroviral therapy as compared to those without HAART use. Correlation assay between the hormone level and the immunological parameters in children not receiving the antiretroviral preparations revealed marked positive correlations among the somatotrophic hormone level and CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ absolute numbers. Similar positive correlation with absolute T-subset number was found against free T4. The progesterone level also positively correlated with relative CD3⁺ and CD8⁺ numbers and showed negative correlation with absolute CD4⁺ amount. There is another positive correlation with relative T-subset number against the dehydroepiandrosterone level in the group of children without antiretroviral preparation therapy. As for HIV-infected group of children, against a background of highly-active antiretroviral therapy, the results of correlation assay between the hormone concentrations and cell parameters were found to significantly vary. There were observed positive correlations between the levels of cortisol and CD3⁺ (%), cortisol and CD8⁺ (%), estradiol and CD4/CD8, progesterone and absolute CD8⁺ number. As with children not receiving the antiretroviral preparations marked positive relation was revealed between the concentration of free thyroxin and absolute values of CD4⁺. Negative correlations were recorded between the estradiol level and the relative CD3⁺ numbers. Against a background of applying the antiretroviral preparations the correlation assay conducted between the viral RNA concentration (lg of copy number of mRNA/ml) and analyzed endocrinological parameters was found to have marked positive

correlation with HIV concentration demonstrated by estradiol and testosterone. During the antiretroviral therapy, however, the negative correlation between the thyrotropin level and Ig concentration of viral RNA was observed. Analytical results of correlation among the viral RNA concentration (lg copy number of mRNA/ml) and analyzed immunological parameters in this group of children evidence for specific 'normalization' due to highly-active antiretroviral therapy as the only positive correlation with virus concentration was detected for CD4⁺T subsets.

Therefore, the alteration in endocrine system state in children born from HIV-infected mothers could be of great significance while monitoring the systemic regulation of the immunogenesis.

Keywords: HIV-infection, hormones, viral load, leukocytes, CD phenotype, children

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020500027-7.

Введение

Известно, что при инфицировании вирусом иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ) у пациентов часто наблюдаются расстройства со стороны нейроэндокринной регуляции гомеостаза [2, 10, 14, 15]. Спектр этих нарушений довольно широк, затрагивает гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидную и поджелудочную железы, гонады, может сопровождаться липодистрофией, метаболическим и даже wasting-синдромами [4, 8]. У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией наблюдается задержка роста и развития с одновременным нарушением композиции тела, которые начинают проявляться уже в 3-месячном возрасте и тесно ассоциированы с иммунологическими и эндокринными нарушениями [6, 11, 13].

Наиболее вероятной причиной появления эндокринной дисфункции при ВИЧ-инфекции являются продукты вирусного генома. Это, прежде всего, gp120, который обладает нейротоксичностью, непосредственно в мозге может стимулировать продукцию кортиколиберина и аргенина вазопрессина, а также непосредственно блокировать рецепторы для соматолиберина [9, 12]. Uрг и Tat считаются ответственными за изменение чувствительности клеток к глюкокортикоидам. Tat обладает нейродегенеративными эффектами, а Uрг непосредственный «виновник» резистентности к инсулину, характерной для ВИЧ-инфекции [1, 7].

Другим фактором значимым для развития эндокринных дисфункций у ВИЧ-инфицированных пациентов считается прием противовирусных препаратов, некоторые из которых могут модулировать функцию эндокринных желез. Установлено, что одновременное введение глюкокортикоидов и ингибитора протеаз ритонавира может вызвать у ВИЧ-инфицированных пациентов подавление функции надпочечников за счет фармакологического воздействия этого препарата на

обмен стероидов [3]. Непосредственные нарушения после приема препаратов антиретровирусной терапии выявлены в обмене половых стероидных, тиреоидных и гормонов коры надпочечников при лечении взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. В экспериментальной работе, выполненной на кошках, показано, что введение зидовудина кошкам, инфицированным FIV (вирус иммунодефицита кошек), может нормализовать нарушенную функцию щитовидной железы и надпочечников, наблюдаемую у этих животных без терапии [5].

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ параметров иммунной и эндокринной систем у 84 ВИЧ-инфицированных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Часть обследованных детей (36 пациентов) не получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Остальные (48 пациентов) получали разные варианты ВААРТ (табл. 1). В процессе исследования, проведенного в соответствии с нормами биомедицинской этики (этический комитет «ИЭГМ УрО РАН» № IRB 00010009 протокол № 25 от 23.01.2024), были обследованы дети в возрасте от 1 до 182 месяцев. В образцах венозной крови детей, взятой после письменного информированного согласия их родителей, определяли лейкоцитарный состав с учетом относительного (%) и абсолютного числа форменных элементов крови. Регистрация экспрессии CD-молекул на мононуклеарных клетках проводилась на проточном цитофлюориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Абсолютное число данных клеток рассчитывали из абсолютного числа лейкоцитов крови и процентного соотношения в них гранулоцитов и лимфоцитов, полученных на QVSTM AUTOREADTM Plus Centrifugal Hematology System (Becton Dickinson, США). Диагноз ВИЧ-инфекции детям, рожденным инфицированными матерями, окончательно устанавливали по достижению ими возраста 18 месяцев серологическими методами: результаты иммунофермент-

ного анализа (ИФА) подтверждали выявлением антител к индивидуальным структурным белкам вируса методом иммуноблота. Вирусную нагрузку в плазме крови ВИЧ-инфицированных детей количественно определяли методом ПЦР «в реальном времени» с использованием наборов и оборудования фирмы Abbott (США). Концентрацию гормонов в крови определяли с помощью ИФА с коммерческими наборами Nema-Medica Co LTD (Россия). Для статистического анализа полученных данных использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий между двумя группами проводили по U-критерию Манна–Уитни. Корреляционный анализ между показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных, представленных в таблице 2, лечение детей препаратами высокоактивной противовирусной терапии не сопровождалось значимыми изменениями антропометрических данных. Однако достаточно четко просматривается тенденция на уменьшение веса, роста и размеров тела у детей, принимавших препараты ВААРТ.

Анализ лейкоцитарного состава крови у ВИЧ-инфицированных детей (табл. 3) свидетельствует

о снижении содержания гранулоцитов и увеличении содержания лимфоцитов после приема антиретровирусных препаратов. В то же время абсолютное число лимфоцитов у ВААРТ⁺ детей увеличивается статистически не значимо.

Об эффективности действия препаратов ВААРТ можно судить по изменению численности CD4⁺T-клеток, абсолютное число которых в группе детей, получавших препараты в 2 раза выше, чем у детей без их приема (табл. 4). Соотношение CD4/CD8 также увеличивается у детей с ВААРТ. Однако данное увеличение соотношения не столь значительно, что, по-видимому, связано с противоположным трендом в содержании CD8⁺ на фоне приема антиретровирусных препаратов.

В таблице 5 представлены данные определения концентрации гормонов у ВИЧ-инфицированных детей. Статистически значимое снижение уровней свободного тироксина (Т4), кортизола и прогестерона наблюдалось у детей при приеме препаратов ВААРТ, по сравнению с их сверстниками, не принимавшими антиретровирусные препараты.

Корреляционный анализ между уровнями гормонов и иммунологическими параметрами (табл. 6) у детей, не принимавших антиретровирусные препараты, выявил значимые позитивные корреляции между концентрацией соматотропного гормона (СТГ) и абсолютными числами CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺. Аналогичная позитивная корреляция с абсолютным числом

ТАБЛИЦА 1. ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЯЕМЫХ СХЕМ ВААРТ

TABLE 1. OPTIONS FOR HAART REGIMENS USED HAART COMBINATION

Комбинация ВААРТ HAART combination	Число наблюдений Number of observations
Абаковир, ламивудин, невирапин Abacavir, lamivudine, nevirapine	19
Абаковир, ламивудин, калетра Abacavir, lamivudine, kaletra	18
Абаковир, ламивудин, стокрин Abacavir, lamivudine, stocrin	4
Ламивудин, зидовудин, калетра Lamivudine, zidovudine, kaletra	2
Ламивудин, зидовудин, невирапин Lamivudine, zidovudine, nevirapine	2
Ламивудин, калетра, фосфазид Lamivudine, kaletra, phosphazide	1
Абаковир, невирапин, фосфазид Abacavir, nevirapine, phosphazide	1
Ламивудин, зидовудин, стокрин Lamivudine, zidovudine, stocrine	1
Без лечения No treatment	36

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 2. COMPARISON OF ANTHROPOMETRIC DATA IN HIV-INFECTED CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Антропометрические данные Anthrometric data	Параметры Parametres	ВААРТ- HAART-	ВААРТ+ HAART+	р
Вес (кг) Weight (kg)	M	16,9	14,1	0,31
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	9,7	9,2	
	Медиана Median	14,4	13,5	
	75-й процентиль 75 th percentile	19,1	16	
Рост (м) Height (m)	M	98,3	91,9	0,28
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	77	74	
	Медиана Median	99	93,5	
	75-й процентиль 75 th percentile	114	101	
BMI (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	M	0,001626	0,001478	0,68
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,001481	0,001559	
	Медиана Median	0,001564	0,001559	
	75-й процентиль 75 th percentile	0,00176	0,001731	
S (м ²) S (m ²)	M	18,73	16,56	0,33
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	12,39	11,92	
	Медиана Median	17,26	16,56	
	75-й процентиль 75 th percentile	21,77	18,75	

T-лимфоцитов установлены для свободного T4. Уровень прогестерона также позитивно коррелирует с относительными значениями CD3⁺ и CD8⁺, но демонстрирует отрицательную корреляцию с абсолютным числом CD4⁺. Еще одна позитивная корреляционная связь с относительным числом T-лимфоцитов в группе ВААРТ- выявлена с уровнем дегидроэпиандростерона (ДГЭА).

В группе ВИЧ-инфицированных детей на фоне приема препаратов ВААРТ (HAART⁺) результаты корреляционного анализа между концентрациями гормонов и клеточными параметрами существенно отличаются. Появляются позитивные корреляционные связи между уров-

нем кортизола и CD3⁺ (%), кортизолом и CD8⁺ (%), эстрадиолом и CD4/CD8, прогестероном и абсолютным числом CD8⁺. Как и у детей без ВААРТ, значимая позитивная связь выявлена между концентрацией свободного T4 и абсолютными значениями CD4⁺. Негативные корреляционные связи регистрируются между уровнем эстрадиола и относительными числами CD3⁺ (R = -0,39, p = 0,006) и CD8⁺ (R = -0,39, p = 0,006).

Результаты определения вирусной нагрузки в крови ВИЧ-инфицированных детей представлены на рисунке 1. Десятичные логарифмы концентрации копий мРНК в крови детей на фоне приема антиретровирусных препаратов снижает-

ТАБЛИЦА 3. КЛЕТочный СОСТАВ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 3. CELLULAR COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Гематологические данные Hematological data	Параметры Parametres	ВААРТ- HAART-	ВААРТ+ HAART+	p
Лейкоциты (абс.) Leukocytes (abs.)	M	9211	8543	0,48
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	6850	6200	
	Медиана Median	9000	8450	
	75-й процентиль 75 th percentile	10200	10100	
Гранулоциты (%) Granulocytes (%)	M	49,7	39,7	0,004
	N	36	48	
	25 процентиль 25 th percentile	39,5	29	
	Медиана Median	49	38	
	75 процентиль 75 th percentile	59	49	
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	M	41,8	52,8	0,001
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	29,5	43	
	Медиана Median	41	55,5	
	75-й процентиль 75 th percentile	52,5	62	
Лимфоциты (абс.) Lymphocytes (abs.)	M	2529	2409	0,61
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	627,5	850	
	Медиана Median	2130	1811	
	75-й процентиль 75 th percentile	3559	4515	
Моноциты (абс.) Monocytes (abs.)	M	3945	4548	0,08
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	2036	3074	
	Медиана Median	3350	4312	
	75-й процентиль 75 th percentile	5257	5673	

ТАБЛИЦА 4. ЭКСПРЕССИЯ CD3, CD4 И CD8 НА ЛИМФОЦИТАХ ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 4. EXPRESSION OF CD3, CD4 AND CD8 ON LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Иммунологические данные Immunological data	Параметры Parameters	ВААРТ- HAART ⁻	ВААРТ+ HAART ⁺	р
CD3 ⁺ (%)	M	71,1	70,3	0,62
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	63	64	
	Медиана / Median	73	68,5	
	75-й процентиль / 75 th percentile	77,5	76	
CD3 ⁺ (абс.) CD3 ⁺ (abs.)	M	3433	3720	0,32
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	2233	2534	
	Медиана / Median	3171	3527	
	75-й процентиль / 75 th percentile	4107	4713	
CD4 ⁺ (%)	M	27,2	33,4	0,002
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	20,5	28,5	
	Медиана / Median	27,5	34,5	
	75-й процентиль / 75 th percentile	32,5	38,5	
CD4 ⁺ (абс.) CD4 ⁺ (abs.)	M	1063	1539	0,009
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	562	1042	
	Медиана / Median	1047	1322	
	75-й процентиль / 75 th percentile	1447	2087	
CD8 ⁺ (%)	M	43,8	36,6	0,01
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	34	27,5	
	Медиана / Median	45,5	33,5	
	75-й процентиль / 75 th percentile	50,5	46	
CD8 ⁺ (абс.) CD8 ⁺ (abs.)	M	1660	1588	0,70
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	932	1044	
	Медиана / Median	1406	1395	
	75-й процентиль / 75 th percentile	1775	1978	
CD4/CD8	M	0,777	1,061	0,003
	N	36	48	
	25-й процентиль / 25 th percentile	0,445	0,684	
	Медиана / Median	0,618	1,0	
	75-й процентиль / 75 th percentile	0,851	1298	

ТАБЛИЦА 5. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 5. CHANGES IN SERUM HORMONE CONCENTRATIONS IN HIV-INFECTED CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Гормоны Hormones	Параметры Parameters	ВААРТ- HAART-	ВААРТ+ HAART+	Р
СТГ (мМЕ/л) HGH (mIU/L)	M	22,34	21,52	0,57
	N	9	21	
	25-й процентиль 25 th percentile	11,18	9,83	
	Медиана Median	18,46	12,92	
	75-й процентиль 75 th percentile	30,36	36,19	
ТТГ (мМЕ/л) TSH (mIU/L)	M	1,74	1,84	0,64
	N	36	47	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,81	1,06	
	Медиана Median	1,71	1,42	
	75-й процентиль 75 th percentile	2,40	2,41	
Т3 (пмоль/л) T3 (pmol/L)	M	4,57	4,59	0,81
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	4,12	4,14	
	Медиана Median	4,34	4,40	
	75-й процентиль 75 th percentile	4,81	4,76	
Т4 (пмоль/л) T4 (pmol/L)	M	16,49	15,22	0,001
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	15,09	12,71	
	Медиана Median	16,21	14,59	
	75-й процентиль 75 th percentile	17,66	16,11	
Кортизол (нмоль/л) Cortisol (nmol/L)	M	348,99	266,51	0,048
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	185,64	180,07	
	Медиана Median	365,09	231,52	
	75-й процентиль 75 th percentile	461,61	342,21	

Таблица 5 (окончание)
Table 5 (continued)

Гормоны Hormones	Параметры Parameters	ВААРТ- HAART-	ВААРТ+ HAART+	р
Эстрадиол (нмоль/л) Estradiol (nmol/L)	M	0,680	0,571	0,55
	N	36	48	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,168	0,174	
	Медиана Median	0,200	0,231	
	75-й процентиль 75 th percentile	0,759	0,854	
Прогестерон (нмоль/л) Progesterone (nmol/L)	M	1,25	0,96	0,02
	N	35	47	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,68	0,27	
	Медиана Median	1,08	0,89	
	75-й процентиль 75 th percentile	1,53	1,21	
Тестостерон (нмоль/л) Testosterone (nmol/L)	M	0,73	0,72	0,98
	N	35	43	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,18	0,21	
	Медиана Median	0,34	0,35	
	75-й процентиль 75 th percentile	0,77	0,68	
ДГЭА (мкг/мл) DHEA (μ g/mL)	M	0,29	0,30	0,44
	N	35	44	
	25-й процентиль 25 th percentile	0,05	0,07	
	Медиана Median	0,11	0,12	
	75-й процентиль 75 th percentile	0,30	0,28	

ся более чем в 5 раз, что свидетельствует об эффективности проведенной ВААРТ.

При проведении корреляционного анализа между lg концентрации вирусной РНК (числа копий мРНК/мл) и исследованными эндокринологическими параметрами у детей без назначения ВААРТ (ВААРТ-) значимые позитивные корреляции с концентрацией ВИЧ демонстрирует СТГ ($R = 0,51$, $p = 0,001$) и свободный трийодотронин ($R = 0,35$, $p = 0,035$). Кроме того, в этой группе детей установлена негативная корреляция между вирусной нагрузкой и уровнем прогестерона концентрация которого у детей без ВААРТ выше, чем у сверстников, принимавших противовирусные препараты (табл. 5). Зарегистрированы статисти-

чески значимые позитивные ранговые корреляции (табл. 7) между уровнем вирусной нагрузки и численностью лейкоцитов, лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺. Негативная корреляция с уровнем вирусной мРНК установлена только для относительно числа Т-лимфоцитов (CD3⁺). На фоне ВААРТ корреляционный анализ между вирусной РНК (lg числа копий мРНК/мл) и исследованными эндокринологическими параметрами значимые позитивные корреляции с концентрацией ВИЧ демонстрируют эстрадиол ($R = 0,46$, $p = 0,001$) и тестостерон ($R = 0,36$, $p = 0,017$). Однако на фоне приема антиретровирусных препаратов наблюдается негативная корреляция между уровнем ТТГ и lg концентрации вирусной РНК ($R = -0,38$,

ТАБЛИЦА 6. КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ЭНДОКРИННЫМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 6. CORRELATIONS BETWEEN ENDOCRINE AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE BLOOD OF HIV-INFECTED CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Показатели Parameters	ВААРТ- HAART-			ВААРТ+ HAART+		
	N	R*	p	N	R*	p
СТГ (мМЕ/л) & CD3+ (%) HGH (mIU/L) & CD3+ (%)	36	-0,25	0,142	44	-0,17	0,261
СТГ (мМЕ/л) & CD3+ (абс.) HGH (mIU/L) & CD3+ (abs.)	36	0,43	0,008	44	-0,24	0,124
СТГ (мМЕ/л) & CD4+ (%) HGH (mIU/L) & CD4+ (%)	36	-0,30	0,072	44	0,16	0,301
СТГ (мМЕ/л) & CD4+ (абс.) HGH (mIU/L) & CD4+ (abs.)	36	0,41	0,014	44	0,05	0,750
СТГ (мМЕ/л) & CD8+ (%) HGH (mIU/L) & CD8+ (%)	36	-0,03	0,851	44	-0,18	0,234
СТГ (мМЕ/л) & CD8+ (абс.) HGH (mIU/L) & CD8+ (abs.)	36	0,53	0,001	44	-0,14	0,359
СТГ (мМЕ/л) & CD4/CD8 HGH (mIU/L) & CD4/CD8	36	-0,18	0,306	44	0,18	0,245
ТТГ (мМЕ/л) & CD3+ (%) TSH (mIU/L) & CD3+ (%)	36	0,03	0,880	47	0,12	0,406
ТТГ (мМЕ/л) & CD3+ (абс.) TSH (mIU/L) & CD4+ (abs.)	36	0,15	0,393	47	0,18	0,234
ТТГ (мМЕ/л) & CD4+ (%) TSH (mIU/L) & CD4+ (%)	36	0,11	0,542	47	-0,10	0,518
ТТГ (мМЕ/л) & CD4+ (абс.) TSH (mIU/L) & CD4+ (abs.)	36	-0,01	0,949	47	-0,07	0,645
ТТГ (мМЕ/л) & CD8+ (%) TSH (mIU/L) & CD8+ (%)	36	-0,13	0,449	47	0,07	0,651
ТТГ (мМЕ/л) & CD8+ (абс.) TSH (mIU/L) & CD8+ (abs.)	36	-0,02	0,930	47	0,12	0,428
ТТГ (мМЕ/л) & CD4/CD8 TSH (mIU/L) & CD4/CD8	36	0,16	0,364	47	-0,07	0,649
Т3 (пмоль/л) & CD3+ (%) T3 (pmol/L) & CD3+ (%)	36	-0,13	0,461	48	-0,23	0,120
Т3 (пмоль/л) & CD3+ (абс.) T3 (pmol/L) & CD3+ (abs.)	36	0,18	0,301	48	-0,14	0,328
Т3 (пмоль/л) & CD4+ (%) T3 (pmol/L) & CD4+ (%)	36	0,07	0,705	48	0,06	0,699
Т3 (пмоль/л) & CD4+ (абс.) T3 (pmol/L) & CD4+ (abs.)	36	0,38	0,023	48	0,05	0,729
Т3 (пмоль/л) & CD8+ (%) T3 (pmol/L) & CD8+ (%)	36	-0,14	0,406	48	-0,15	0,321
Т3 (пмоль/л) & CD8+ (абс.) T3 (pmol/L) & CD8+ (abs.)	36	0,15	0,391	48	-0,11	0,476

Таблица 6 (продолжение)
Table 6 (continued)

Показатели Parameters	БААРТ- HAART-			БААРТ+ HAART+		
	N	R*	p	N	R*	p
Т3 (пмоль/л) & CD4/CD8 T3 (pmol/L) & CD4/CD8	36	0,13	0,461	48	0,11	0,463
Т4 (пмоль/л) & CD3+ (%) T4 (pmol/L) & CD3+ (%)	36	0,11	0,518	48	0,04	0,790
Т4 (пмоль/л) & CD3+ (абс.) T4 (pmol/L) & CD3+ (abs.)	36	0,33	0,050	48	0,32	0,027
Т4 (пмоль/л) & CD4+ (%) T4 (pmol/L) & CD4+ (%)	36	0,11	0,506	48	-0,14	0,340
Т4 (пмоль/л) & CD4+ (абс.) T4 (pmol/L) & CD4+ (abs.)	36	0,25	0,145	48	0,15	0,325
Т4 (пмоль/л) & CD8+ (%) T4 (pmol/L) & CD8+ (%)	36	0,02	0,925	48	0,12	0,398
Т4 (пмоль/л) & CD8+ (абс.) T4 (pmol/L) & CD8+ (abs.)	36	0,25	0,144	48	0,35	0,016
Т4 (пмоль/л) & CD4/CD8 T4 (pmol/L) & CD4/CD8	36	0,11	0,537	48	-0,11	0,462
Кортизол (нмоль/л) & CD3+ (%) Cortisol (nmol/L) & CD3+ (%)	36	-0,16	0,350	48	0,30	0,036
Кортизол (нмоль/л) & CD3+ (абс.) Cortisol (nmol/L) & CD3+ (abs.)	36	0,16	0,351	48	0,09	0,538
Кортизол (нмоль/л) & CD4+ (%) Cortisol (nmol/L) & CD4+ (%)	36	0,01	0,946	48	-0,20	0,182
Кортизол (нмоль/л) & CD4+ (абс.) Cortisol (nmol/L) & CD4+ (abs.)	36	0,16	0,352	48	-0,16	0,285
Кортизол (нмоль/л) & CD8+ (%) Cortisol (nmol/L) & CD8+ (%)	36	-0,12	0,502	48	0,32	0,025
Кортизол (нмоль/л) & CD8+ (абс.) Cortisol (nmol/L) & CD8+ (abs.)	36	0,05	0,770	48	0,10	0,512
Кортизол (нмоль/л) & CD4/CD8 Cortisol (nmol/L) & CD4/CD8	36	0,07	0,705	48	-0,26	0,072
Эстрадиол (нмоль/л) & CD3+ (%) Estradiol (nmol/L) & CD3+ (%)	36	-0,31	0,063	48	-0,39	0,006
Эстрадиол (нмоль/л) & CD3+ (абс.) Estradiol (nmol/L) & CD3+ (abs.)	36	0,22	0,194	48	-0,28	0,052
Эстрадиол (нмоль/л) & CD4+ (%) Estradiol (nmol/L) & CD4+ (%)	36	-0,08	0,655	48	0,26	0,072
Эстрадиол (нмоль/л) & CD4+ (абс.) Estradiol (nmol/L) & CD4+ (abs.)	36	0,36	0,032	48	0,26	0,078
Эстрадиол (нмоль/л) & CD8+ (%) Estradiol (nmol/L) & CD8+ (%)	36	-0,15	0,382	48	-0,39	0,006

Таблица 6 (окончание)
Table 6 (continued)

Показатели Parameters	БААРТ- HAART-			БААРТ+ HAART+		
	N	R*	p	N	R*	p
Эстрадиол (нмоль/л) & CD8 ⁺ (абс.) Estradiol (nmol/L) & CD8 ⁺ (abs.)	36	0,22	0,196	48	-0,20	0,163
Эстрадиол (нмоль/л) & CD4/CD8 Estradiol (nmol/L) & CD4/CD8	36	0,00	0,993	48	0,39	0,006
Прогестерон (нмоль/л) & CD3 ⁺ (%) Progesterone (nmol/L) & CD3 ⁺ (%)	35	0,45	0,007	47	0,19	0,210
Прогестерон (нмоль/л) & CD3 ⁺ (абс.) Progesterone (nmol/L) & CD3 ⁺ (abs.)	35	-0,14	0,434	47	0,36	0,014
Прогестерон (нмоль/л) & CD4 ⁺ (%) Progesterone (nmol/L) & CD4 ⁺ (%)	35	-0,05	0,788	47	-0,19	0,203
Прогестерон (нмоль/л) & CD4 ⁺ (абс.) Progesterone (nmol/L) & CD4 ⁺ (abs.)	35	-0,41	0,013	47	-0,01	0,968
Прогестерон (нмоль/л) & CD8 ⁺ (%) Progesterone (nmol/L) & CD8 ⁺ (%)	35	0,34	0,048	47	0,20	0,167
Прогестерон (нмоль/л) & CD8 ⁺ (абс.) Progesterone (nmol/L) & CD8 ⁺ (abs.)	35	-0,20	0,260	47	0,28	0,053
Прогестерон (нмоль/л) & CD4/CD8 Progesterone (nmol/L) & CD4/CD8	35	-0,17	0,336	47	-0,19	0,190
Тестостерон (нмоль/л) & CD3 ⁺ (%) Testosterone (nmol/L) & CD3 ⁺ (%)	35	0,01	0,951	43	0,10	0,542
Тестостерон (нмоль/л) & CD3 ⁺ (абс.) Testosterone (nmol/L) & CD3 ⁺ (abs.)	35	0,03	0,877	43	0,05	0,734
Тестостерон (нмоль/л) & CD4 ⁺ (%) Testosterone (nmol/L) & CD4 ⁺ (%)	35	-0,03	0,855	43	-0,02	0,898
Тестостерон (нмоль/л) & CD4 ⁺ (абс.) Testosterone (nmol/L) & CD4 ⁺ (abs.)	35	0,06	0,742	43	0,07	0,676
Тестостерон (нмоль/л) & CD8 ⁺ (%) Testosterone (nmol/L) & CD8 ⁺ (%)	35	-0,01	0,960	43	0,09	0,559
Тестостерон (нмоль/л) & CD8 ⁺ (абс.) Testosterone (nmol/L) & CD8 ⁺ (abs.)	35	-0,04	0,815	43	0,07	0,647
Тестостерон (нмоль/л) & CD4/CD8 Testosterone (nmol/L) & CD4/CD8	35	-0,01	0,952	43	-0,04	0,815
ДЭАС (мкг/мл) & CD3 ⁺ (%) DEAS (μg/mL) & CD3 ⁺ (%)	35	0,33	0,049	44	0,25	0,100
ДЭАС (мкг/мл) & CD3 ⁺ (абс.) DEAS (μg/mL) & CD3 ⁺ (abs.)	35	-0,32	0,060	44	0,16	0,305
ДЭАС (мкг/мл) & CD4 ⁺ (%) DEAS (μg/mL) & CD4 ⁺ (%)	35	-0,06	0,751	44	0,05	0,736
ДЭАС (мкг/мл) & CD4 ⁺ (абс.) DEAS (μg/mL) & CD4 ⁺ (abs.)	35	-0,32	0,063	44	0,02	0,889
ДЭАС (мкг/мл) & CD8 ⁺ (%) DEAS (μg/mL) & CD8 ⁺ (%)	35	0,27	0,121	44	0,13	0,417
ДЭАС (мкг/мл) & CD8 ⁺ (абс.) DEAS (μg/mL) & CD8 ⁺ (abs.)	35	-0,32	0,065	44	0,10	0,505
ДЭАС (мкг/мл) & CD4/CD8 DEAS (μg/mL) & CD4/CD8	35	-0,16	0,356	44	-0,06	0,685

ТАБЛИЦА 7. КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ЭНДОКРИННЫМИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКОЙ В КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ БЕЗ И С ВААРТ

TABLE 7. CORRELATIONS BETWEEN ENDOCRINE, IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND VIRAL LOAD IN THE BLOOD OF HIV-INFECTED CHILDREN WITHOUT AND WITH HAART

Показатели Parameters	HAART ⁻			HAART ⁺		
	N*	R**	p	N	R	p
СТГ (мМЕ/л) & Lg VN HGH (mUI/L) & Lg VN	36	0,51	0,001	44	0,18	0,236
ТТГ (мМЕ/л) & Lg VN TSH (mUI/L) & Lg VN	36	-0,04	0,820	47	-0,38	0,008
Т3 (пмоль/л) & Lg VN T3 (pmol/L) & Lg VN	36	0,35	0,035	48	0,21	0,152
Т4 (пмоль/л) & Lg VN T4 (pmol/L) & Lg VN	36	0,07	0,701	48	0,08	0,590
Кортизол (нмоль/л) & Lg VN Cortisol (nmol/L) & Lg VN	36	-0,01	0,967	48	0,07	0,616
Эстрадиол (нмоль/л) & Lg VN Estradiol (nmol/L) & Lg VN	36	0,19	0,259	48	0,46	0,001
Прогестерон (нмоль/л) & Lg VN Progesterone (nmol/L) & Lg VN	35	-0,34	0,048	47	-0,08	0,607
Тестостерон (нмоль/л) & Lg VN Testosterone (nmol/L) & Lg VN	35	0,03	0,871	43	0,36	0,017
ДЭАС (мкг/мл) & Lg VN DEAS (mkg/ml) & Lg VN	35	-0,23	0,190	44	-0,14	0,356
CD3⁺ (%) & Lg VN CD3 ⁺ (%) & Lg VN	36	-0,44	0,008	48	-0,02	0,870
CD3⁺ (абс.) & Lg VN CD3 ⁺ (abs.) & Lg VN	36	0,25	0,137	48	0,03	0,833
CD4⁺ (%) & Lg VN CD4 ⁺ (%) & Lg VN	36	-0,13	0,458	48	0,25	0,088
CD4⁺ (абс.) & Lg VN CD4 ⁺ (abs.) & Lg VN	36	0,40	0,015	48	0,31	0,034
CD8⁺ (%) & Lg VN CD8 ⁺ (%) & Lg VN	36	-0,27	0,110	48	-0,10	0,503
CD8⁺ (абс.) & Lg VN CD8 ⁺ (abs.) & Lg VN	36	0,36	0,033	48	0,05	0,720
CD4/CD8 & Lg VN	36	0,10	0,547	48	0,21	0,155
Лейкоциты (абс.) & Lg VN VN Leukocytes (abs.) & Lg VN	36	0,34	0,041	48	0,14	0,329
Лимфоциты (%) & Lg VN VN Lymphocytes (%) & Lg VN	36	0,42	0,011	48	0,19	0,189
Моноциты (абс.) & Lg VN VN Monocytes (abs.) & Lg VN	36	-0,15	0,375	48	-0,18	0,231
Лимфоциты (абс.) & Lg VN VN Lymphocytes (abs.) & Lg VN	36	0,46	0,005	48	0,25	0,081

Примечание. * – lg числа копий вирусной мРНК; ** – коэффициент корреляции Спирмена

Note. *, lg viral mRNA copy number; **, Spearman correlation coefficient

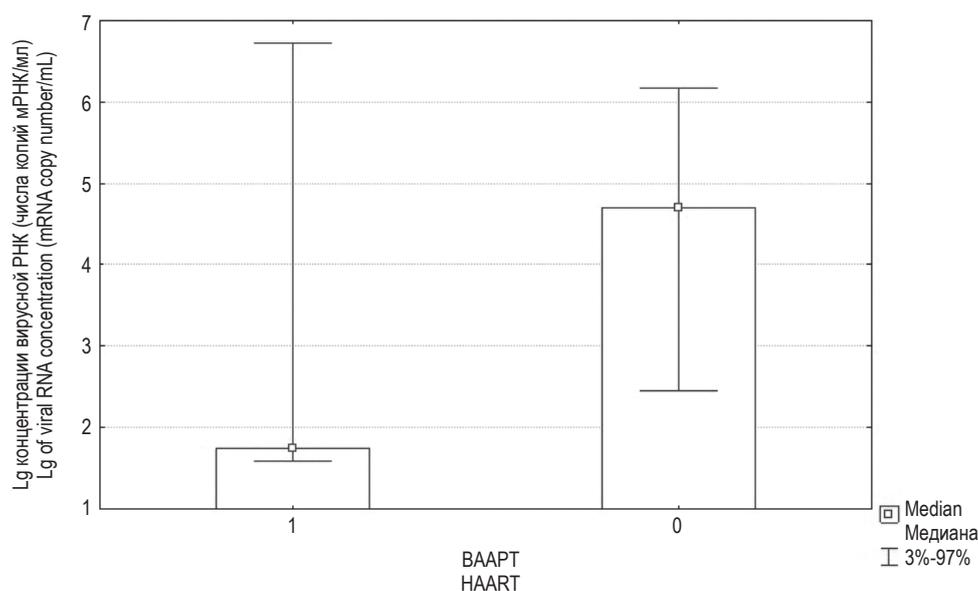


Рисунок 1. Вирусная нагрузка у детей без (0) и с ВААРТ (1)

Figure 1. Viral load in children without (0) and with HAART (1)

$p = 0,008$). Результаты корреляционного анализа между концентрацией вирусной РНК (lg числа копий мРНК/мл) и исследованными иммунологическими параметрами в этой группе детей (ВААРТ⁺) свидетельствует о своеобразной «нормализации», так как единственная позитивная корреляция с концентрацией вируса установлена для CD4⁺T-клеток.

Заключение

Таким образом, выявленные в настоящей работе различия в концентрациях гормонов и иммунологических параметров у ВИЧ-инфицированных детей, не принимавших или

принимавших ВААРТ, позволяют предполагать, что изменение состояния эндокринной системы у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, может иметь важное значение в мониторинге системной регуляции иммуногенеза. Различия в направленности вектора исследованных корреляционных связей между иммунологическими, эндокринными параметрами и вирусной нагрузкой у ВААРТ⁺ и ВААРТ⁻ перинатально инфицированных детей, выявленные в настоящей работе, свидетельствуют о самостоятельном эффекте антиретровирусной терапии на нейроэндокринную регуляцию иммуногенеза и требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Butler T.R., Smith K.J., Self R.L., Braden B.B., Prendergast M.A. Neurodegenerative effects of recombinant HIV-1 Tat(1-86) are associated with inhibition of microtubule formation and oxidative stress-related reductions in microtubule-associated protein-2(a,b). *Neurochem. Res.*, 2011, Vol. 36, no. 5, pp. 819-828.
2. Chereshev V.A., Bocharov G., Bazhan S., Bachmetyev B., Gainova I., Likhoshvai V., Argilaguet J.M., Martinez J.P., Rump J.A., Mothe B., Brander C., Meyerhans A. Pathogenesis and treatment of HIV infection: the cellular, the immune system and the neuroendocrine systems perspective. *Int. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 32, no. 3, pp. 282-306.
3. Dort K., Padia S., Wispelwey B., Moore C. C. Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone: a case report. *AIDS Res. Ther.*, 2009, Vol. 6, 10. doi:10.1186/1742-6405-6-10
4. Gertner J.M., Kaufman F.R., Donfield S.M., Sleeper L.A., Shapiro A.D., Howard C., Gomperts E.D., Hilgartner M.W. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophilic boys: Hemophilia Growth and Development Study. *J. Pediatr.*, 1994, Vol. 124, no. 6, pp. 896-902.
5. Gomez N. V., Castillo V. A., Gisbert M. A., Pisano P., Mira G., Fontanals A., Blatter M. F. Immune-endocrine interactions in treated and untreated cats naturally infected with FIV. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, Vol. 143, no. 3-4, pp. 332-337.

6. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W.W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. *Nutr. Rev.*, 2009, Vol. 67, no. 6, pp. 343-359.
7. Kino T., Chrousos G.P. Human immunodeficiency virus type-1 accessory protein Vpr: a causative agent of the AIDS-related insulin resistance/lipodystrophy syndrome? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, Vol. 1024, pp. 153-167.
8. Loomba-Albrecht L.A., Bregman T., Chantry C.J. Endocrinopathies in children infected with human immunodeficiency virus. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2014, Vol. 43, no. 3, pp. 807-828.
9. Mellado M., Llorente M., Rodriguez-Frade J.M., Lucas P., Martinez C., del Real G. HIV-1 envelope protein gp120 triggers a Th2 response in mice that shifts to Th1 in the presence of human growth hormone. *Vaccine*, 1998, Vol. 16, no. 11-12, pp. 1111-1115.
10. Mifsud S., Gauci Z., Gruppetta M., Mallia Azzopardi C., Fava S. Adrenal insufficiency in HIV/AIDS: a review. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, 2021, Vol. 16, no. 6, pp. 351-362.
11. Newell M. L., Borja M. C., Peckham C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics*, 2003, Vol. 111, no. 1, pp. e52-e60.
12. Pozzoli G., Tringali G., Dello Russo C., Vairano M., Preziosi P., Navarra P. HIV-1 Gp120 protein modulates corticotropin releasing factor synthesis and release via the stimulation of its mRNA from the rat hypothalamus in vitro: involvement of inducible nitric oxide synthase. *J. Neuroimmunol.*, 2001, Vol. 118, no. 2, pp. 268-276.
13. Schwartz L.J., St Louis Y., Wu R., Wiznia A., Rubinstein A., Saenger P. Endocrine function in children with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Dis. Child.*, 1991, Vol. 145, no. 3, pp. 330-333.
14. Youssef J., Sadera R., Mital D., Ahmed M.H. HIV and the pituitary gland: clinical and biochemical presentations. *J. Lab. Physicians*, 2021, Vol. 13, no. 1, pp. 84-90.
15. Zaid D., Greenman Y. Human immunodeficiency virus infection and the endocrine system. *Endocrinol. Metab.*, 2019, Vol 34, no. 2, 95. doi: 10.3803/enm.2019.34.2.95.

Авторы:

Бахметьев Б.А. – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» г. Пермь, Россия

Authors:

Bakhmetyev B.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Бочаров Г.А. — д.ф.-м.н., ведущий научный исследователь ФГБУН «Институт вычислительной математики имени Г.И. Марчука» Российской академии наук; профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Зверев С.Я. — д.м.н., заведующий лабораторией ГБУЗ «Пермский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

Калашникова Н.С. — к.б.н., биолог ГБУЗ «Пермский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

Bocharov G.A., PhD, MD (Physics and Mathematics), Leading Researcher, G. Marchuk Institute of Calculation Mathematics, Russian Academy of Sciences; Professor, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Zverev S.Ya., PhD, MD (Medicine), Head of Laboratory, Perm Territory Centre for Prevention and Treating of AIDS and Infection Diseases, Perm, Russian Federation

Kalashnikova N.S., PhD (Biology), Biologist, Perm, Russian Federation

Поступила 30.03.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 30.03.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 18.04.2024