

АУТОАНТИТЕЛА К ЛИМФОЦИТАМ И ИХ СВЯЗЬ С КОЛИЧЕСТВОМ CD4 Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Снигирев А. Я. ¹,
Храмова Т. В. ^{1, 2},
Меньшиков И. В. ^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», лаборатория молекулярной и клеточной иммунологии, г. Ижевск.

² ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория биосовместимых материалов, г. Ижевск.

**AUTOANTIBODIES TO LYMPHOCYTES AND THEIR RELATIONSHIP
TO THE NUMBER OF CD4 T LYMPHOCYTES IN HIV INFECTION**

Snigirev A. Y. ^a,
Khramova T. V. ^{a, b},
Menshikov I. V. ^{a, b}

^a Udmurt State University, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Izhevsk.

^b Udmurt Federal Research Center UB RAS, Laboratory of Biocompatible Materials, Izhevsk.

Резюме

Накопленные знания о патогенезе ВИЧ-инфекции свидетельствуют о том, что цитопатическое действие вируса на CD4 Т-лимфоциты - не единственная причина их гибели. Многочисленные данные указывают на то, что аутоантитела и цитотоксические лимфоциты, специфичные к CD4, являются фактором гибели незараженных вирусом CD4 Т-лимфоцитов и играют ведущую роль в прогрессировании иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Целью данной работы было исследование аутоиммунных реакций к CD4 Т-лимфоцитам у ВИЧ-инфицированных больных. Исследование проводилось на базе БУЗ УР «Удмуртский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» г. Ижевск. В крови 45 ВИЧ-инфицированных больных и 26 здоровых доноров определяли уровень аллогенных или аутологичных антилимфоцитарных антител, а также количество CD4 Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии. Для определения аллоантител оценивали связывание антител исследуемого образца плазмы с моноклеарами здорового донора, для определения аутоантител оценивали связывание антител исследуемого образца плазмы с моноклеарами того же человека. Детекцию проводили с помощью вторых антител против IgG человека, меченных ФИТЦ. Уровень антилимфоцитарных антител выражали в % лимфоцитов, связавших антитела. Антитела к аллогенным лимфоцитам обнаружены у 33% (9 из 25) ВИЧ-инфицированных людей. Количество CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных, имеющих антитела к аллогенным лимфоцитам, достоверно ниже, чем в крови ВИЧ-инфицированных, у которых данные антитела не выявлены. Мембраносвязанные аутоантитела к лимфоцитам выявлены у 2 из 20, т.е. у 10% ВИЧ-инфицированных людей. Антилимфоцитарные аутоантитела, представляющие собой совокупный пул связанных с лимфоцитами аутоантител и свободно присутствующих в плазме, были выявлены у 10 из 20 ВИЧ-инфицированных пациентов (50%). Двухфакторный дисперсионный анализ выявил, что и аутоантитела к лимфоцитам, и АРВТ оказывают влияние на количество CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных (two-way ANOVA, $p=0,045$ и $p=0,050$, соответственно). Таким образом, в плазме крови ВИЧ-инфицированных больных выявлены аутоантитела к лимфоцитам, которые оказывают значимое влияние на количество CD4 Т-лимфоцитов в крови. Для выявления антилимфоцитарных аутоантител можно использовать метод связывания плазменных антител с аутолимфоцитами с последующей детекцией антивидовыми антителами, конъюгированными с флуоресцентной меткой, методом проточной цитофлуориметрии.

Ключевые слова: CD4, аллоантитела, аутоантитела, ВИЧ, СПИД, Т-лимфоциты.

Abstract

The accumulated knowledge about the pathogenesis of HIV infection indicates that the cytopathic effect of the virus on CD4 T lymphocytes is not the only cause of their death. Numerous data indicate that autoantibodies and cytotoxic lymphocytes specific to CD4 are the factor leading to death of uninfected CD4 T-lymphocytes and they play a leading role in the progression of immunodeficiency in HIV infection. The aim of this work was to study autoimmune reactions against CD4 T lymphocytes in HIV-infected patients. The study was conducted in the Udmurt Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases in Izhevsk. The level of allogeneic and autologous anti-lymphocytic antibodies, as well as the number of CD4 T lymphocytes, were determined in the blood of 45 HIV-infected patients and 26 healthy donors by flow cytometry. To determine alloantibodies, the binding of antibodies of the studied plasma sample to mononuclears of a healthy donor was evaluated, and to determine autoantibodies, the binding of antibodies of the studied plasma sample to mononuclears of the same person was evaluated. Detection was performed using second antibodies against human IgG labeled with FITC. The level of anti-lymphocytic antibodies was expressed in % of lymphocytes that bound antibodies. Antibodies against allogeneic lymphocytes were found in 33% (9 out of 25) of HIV-infected people. The number of CD4 T lymphocytes in the blood of HIV-infected patients with antibodies to allogeneic lymphocytes is significantly lower than in the blood of HIV-infected patients in whom these antibodies have not been detected. Membrane-bound autoantibodies against lymphocytes were detected in 2 out of 20, i.e. in 10% of HIV-infected people. Anti-lymphocytic autoantibodies, which are a cumulative pool of lymphocyte-bound autoantibodies and autoantibodies in the plasma, were detected in 10 out of 20 HIV-infected patients (50%). Two-factor analysis of variance revealed that both autoantibodies against lymphocytes and ART have an effect on the number of CD4 T lymphocytes in the blood of HIV-infected patients (two-way ANOVA, $p=0.045$ and $p=0.050$, respectively). Thus, autoantibodies against lymphocytes were detected in the blood plasma of HIV-infected patients, which have a significant effect on the number of CD4 T-lymphocytes in the blood. To detect anti-lymphocytic autoantibodies, the method of binding plasma antibodies to autolymphocytes can be used, followed by detection by flow cytometry with anti-species antibodies conjugated with a fluorescent label.

Keywords: AIDS, alloantibody, autoantibody, CD4, HIV, T-lymphocytes.

1 Введение

Вирусы могут индуцировать аутоиммунные заболевания [9]. Целый ряд феноменов при ВИЧ-инфекции, таких как глубокое истощение CD4 Т-лимфоцитов при малом количестве зараженных CD4 Т-лимфоцитов в крови и лимфоузлах, часто отсутствие связи между вирусной нагрузкой и количеством CD4 Т-лимфоцитов в крови, неответаемость CD4 Т-лимфоцитарного звена некоторых больных на антиретровирусную терапию позволяет предполагать, что цитопатическое действие вируса на CD4 лимфоциты - не единственный фактор их гибели [1, 6, 7, 8, 10, 11]. На самых ранних этапах изучения ВИЧ-инфекции была предложена аутоиммунная гипотеза СПИДа, объясняющая гибель незараженных CD4 Т-лимфоцитов аутоиммунной реакцией [5]. В пользу аутоиммунной гипотезы СПИДа служат следующие факты. Свободные и мембраносвязанные IgG аутоантитела на CD4 Т-лимфоцитах обнаруживаются у ВИЧ-инфицированных людей, в том числе в острый период, до сероконверсии [7, 8, 10]. Kuwata и соавт. на модели ВНО-инфекции у макак-резус продемонстрировали, что снижение CD4 Т-клеток ассоциировано с антителами против CD4 Т-клеток, уровень которых коррелирует со степенью истощения CD4 Т-клеток [6]. Высокий уровень анти-CD4 антител коррелирует с замедленным восстановлением количества CD4 Т-клеток у иммунологических нереспондеров (лиц, имеющих низкий уровень CD4 Т-клеток несмотря на продолжительную АРВТ) [7]. Показано, что поверхностно-связанные, а также свободные аутоантитела к CD4 Т-клеткам, ассоциированы с индукцией апоптоза CD4 Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [7, 8].

Т-клеточный ответ против CD4 также обнаруживается у ВИЧ+ людей. Abulafia-Lapid и соавт. сообщают, что 80% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют пролиферативный ответ Т-клеток на CD4 *in vitro* [1]. Yamamura и соавт. показали наличие анти-CD4 цитотоксической активности у ВИЧ-инфицированных людей, направленной не только на инфицированные, но и на незараженные вирусом CD4 Т-лимфоциты [11].

Механизм индукции аутореактивных анти-CD4 лимфоцитов при ВИЧ-инфекции также был выявлен. Анти-CD4 лимфоциты активируются через идиотип-антиидиотипические взаимодействия с лимфоцитами против CD4-связывающего домена gp120 ВИЧ [3, 4, 5].

Несмотря на то, что аутоиммунная гипотеза СПИДа обоснована многими фактами, она не является общепринятой. Причинами являются частое отсутствие специфичности рекомбинантных CD4 белков к ассоциированным с ВИЧ-инфекцией аутоантителам против CD4, что в случае использования данных белков для детекции аутоантител может приводить к ложным выводам об отсутствии аутоиммунной реакции к CD4, а также отсутствие простых и надежных методов изучения клеточных аутоиммунных реакций против CD4 у больных. Кроме того, ассоциация между аутоантителами к CD4 и количеством CD4 лимфоцитов в крови может не выявляться в связи с тем, что антитела не самостоятельно, а при участии

кофакторов (лигандов молекул активации), реализуют цитопатическое действие в отношении CD4 клеток.

Целью работы было исследование аутоиммунных реакций к CD4 Т-лимфоцитам у ВИЧ-инфицированных пациентов. В качестве антигенов для выявления антител были апробированы аллогенные лимфоциты здоровых доноров и собственные аутологичные лимфоциты.

2 Материалы и методы

Исследование проводилось на базе БУЗ УР «Удмуртский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (Ижевск, Россия). Были изучены образцы крови 45 ВИЧ-инфицированных больных и 26 здоровых доноров. У всех участников исследования были взяты письменные информационные согласия.

Для детекции антилимфоцитарных антител в плазме ВИЧ-инфицированных больных были использованы аллолимфоциты, полученные от здоровых доноров, и аутолимфоциты. К суспензии моноклеаров, выделенных из крови центрифугированием в градиенте плотности, добавляли 500 мкл исследуемой плазмы, разведенной в 10 раз. В плазме предварительно инактивировали комплемент. Инкубировали 30 мин. при комнатной температуре. К отмытым трижды в 3ФР моноклеарам добавляли антитела мыши против IgG человека, меченные ФИТЦ (ИМТЕК, Россия). Инкубировали 30 мин. при комнатной температуре. С помощью проточного цитометра подсчитывали процент Ig⁺ клеток среди 10000 лимфоцитов.

Количество CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных определяли с помощью готовых к работе наборов (BeckmanCoulter, США) на проточном цитометре EPICSXL4-MCL (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Антитела к аллогенным лимфоцитам были исследованы в образцах плазмы 25 ВИЧ-инфицированных пациентов (64% из них находились на АРВТ по схеме 1 ряда EFV+3ТС+TDF), а также 15 здоровых лиц. Уровень антител к аллогенным лимфоцитам выражали в % лимфоцитов, связавших антитела из исследуемого образца плазмы. За пороговое значение, выше которого плазму считали положительной на антитела к лимфоцитам, было принято значение уровня антител к аллогенным лимфоцитам, рассчитанное как среднее значение лимфоцитов здоровых доноров, связавших аллогенные антитела из образцов плазмы здоровых доноров, ± 3 SD. Оно составило 18,8% лимфоцитов (рис. 1А).

Антитела к аллогенным лимфоцитам были найдены у 33% ВИЧ-инфицированных людей (рис. 1А). Сравнительный анализ количества CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных, имеющих антитела к аллогенным лимфоцитам и не имеющих таковых, показал, что количество CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных, имеющих антитела к аллогенным

лимфоцитам, достоверно ниже, чем в крови ВИЧ-инфицированных, у которых данные антитела не выявлены (рис. 1Б).

Аутоантитела против лимфоцитов, мембраносвязанные и свободные, были изучены у 20 ВИЧ-инфицированных пациентов (45% из них находились на АРВТ по схеме 1 ряда EFV+3ТС+TDF) и 11 здоровых людей. Уровень мембраносвязанных аутоантител к лимфоцитам выражали в % лимфоцитов, несущих поверхностные аутоантитела класса G. Пороговое значение, выше которого образец считали положительным на мембраносвязанные аутоантитела, составило 12,8% лимфоцитов. Мембраносвязанные антилимфоцитарные аутоантитела выявлены у 10% ВИЧ-инфицированных людей.

У тех же 20 ВИЧ-инфицированных пациентов и 11 здоровых людей были исследованы антилимфоцитарные аутоантитела, представляющие собой совокупный пул свободных (плазменных) и мембраносвязанных аутоантител. Пороговое значение для пула аутоантител к лимфоцитам составило 15,4% лимфоцитов (рис. 1В). Антилимфоцитарные аутоантитела были выявлены у 50% ВИЧ-инфицированных (рис. 1В). Следовательно, большая часть аутоантител к лимфоцитам находится в плазме крови в свободном виде.

Количество CD4 Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, имеющих антилимфоцитарные аутоантитела, оказалось ниже, чем у ВИЧ-инфицированных, не имеющих данных аутоантител (рис. 1Г). Однако различие количества CD4 Т-клеток не было значимым: $p=0,079$, t test (рис. 1Г). Известно, что антиретровирусная терапия обычно эффективна у большинства пациентов и позволяет восстанавливать и поддерживать количество CD4 Т-лимфоцитов [2]. Чтобы оценить влияние этих двух факторов (АРВТ и аутоантител) на количество CD4 Т-лимфоцитов был применен двухфакторный дисперсионный анализ (two-way analysis of variance, ANOVA). ВИЧ-позитивные пациенты были поделены на четыре группы: пациенты, не принимающие АРВТ и имеющие антилимфоцитарные аутоантитела (АРВТ-, аутоАт+), пациенты, не принимающие АРВТ и не имеющие антилимфоцитарных аутоантител (АРВТ-, аутоАт-), пациенты, принимающие АРВТ и имеющие антилимфоцитарные аутоантитела (АРВТ+, аутоАт+), пациенты, принимающие АРВТ и не имеющие антилимфоцитарных аутоантител (АРВТ+, аутоАт-). Наименьшее число CD4 Т-клеток наблюдалось у больных, имеющих антилимфоцитарные аутоантитела и не принимающих АРВТ, а наибольшее количество CD4 Т-лимфоцитов в крови у людей, находящихся на АРВТ и не имеющих антилимфоцитарные аутоантитела (рис. 2). Различия между этими группами значимы ($p=0,047$, two-way ANOVA). Двухфакторный дисперсионный анализ выявил, что и аутоантитела к лимфоцитам и АРВТ оказывают значимое влияние на количество CD4 Т-лимфоцитов в крови ($p=0,045$ и $p=0,050$ соответственно, two-way ANOVA).

4 Заключение

В плазме крови ВИЧ-инфицированных выявлены аутоантитела к лимфоцитам, и они оказывают значимое влияние на количество CD4 Т-

132 лимфоцитов в крови. Для выявления антилимфоцитарных аутоантител,
133 ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, и оказывающих влияние на уровень CD4
134 лимфоцитов, можно использовать метод связывания антител с
135 аутолимфоцитами с последующей детекцией антивидовыми антителами
136 методом проточной цитофлуориметрии.

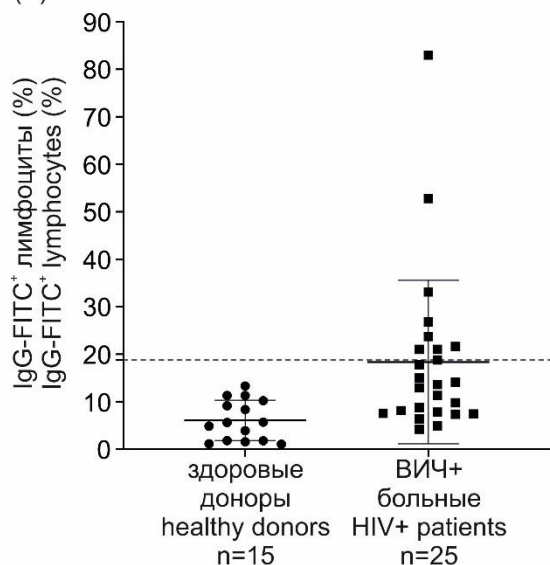
РИСУНКИ

Рисунок 1. А - Антилимфоцитарные аллоантитела. Б – Число CD4 Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих и не имеющих антитела к аллогенным лимфоцитам в плазме крови. В – Пул мембраносвязанных и свободных антилимфоцитарных аутоантител. Г - Число CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных, имеющих и не имеющих антилимфоцитарные аутоантитела. Представлены индивидуальные значения. Пунктирной линией обозначено пороговое значение, выше которого плазма крови считалась содержащей антитела.

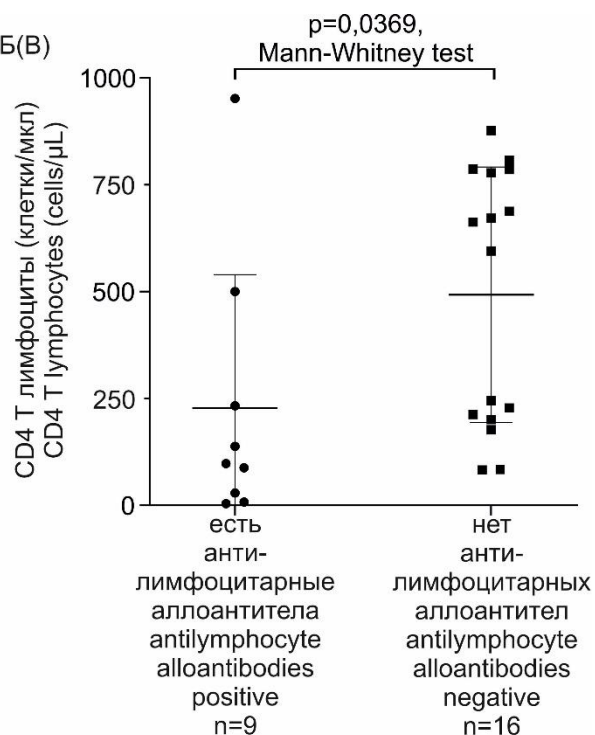
Figure 1. A - Anti-lymphocytic alloantibodies. B - The number of CD4 T lymphocytes in HIV-infected patients positive and negative for antibodies to allogeneic lymphocytes in blood plasma. C – A pool of membrane-bound and soluble anti-lymphocytic autoantibodies. D – The number of CD4 T lymphocytes in the blood of HIV-infected patients positive and negative for anti-lymphocytic

autoantibodies. Individual values are presented. The dotted line indicates the threshold value above which the blood plasma was considered to contain antibodies.

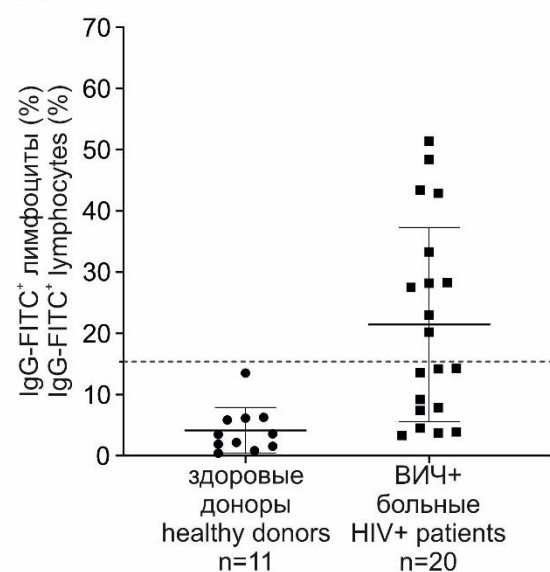
А(А)



Б(В)



В(С)



Г(Д)

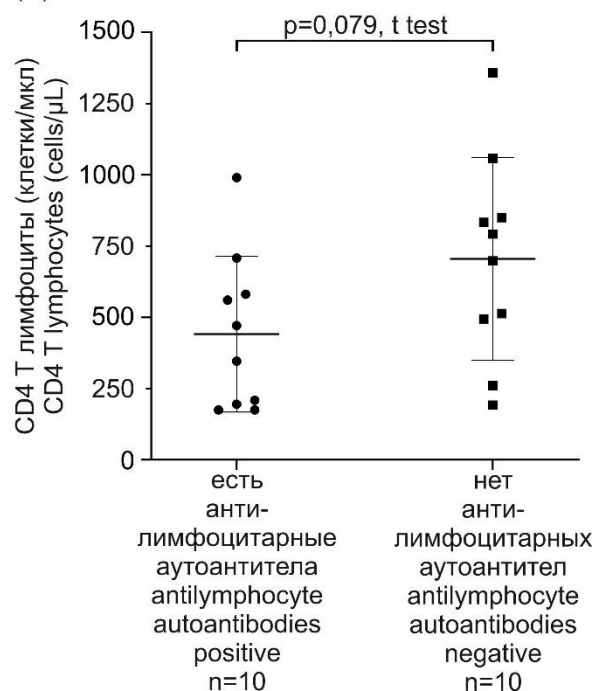
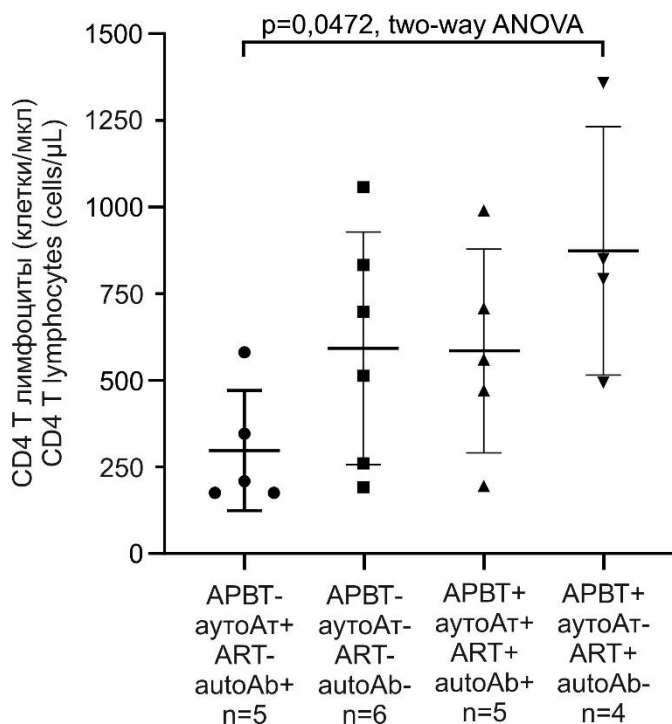


Рисунок 2. Число CD4 Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных больных, принимающих и не принимающих АРВТ, имеющих и не имеющих антилимфоцитарные аутоантитела в плазме крови. Индивидуальные значения.
Figure 2. The number of CD4 T lymphocytes in the blood of HIV-infected patients taking and not taking ART, positive and negative for anti-lymphocytic autoantibodies in blood plasma. Individual values.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Храмова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия;

адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1;

факс: 8(3412)916426;

телефон: 8(3412)916426;

e-mail: khreatat@mail.ru

Khramova Tatyana V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Senior Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation
address: 426034, Izhevsk, Universitetskaya St, 1;

fax: 8(3412)916426;

telephone: 8(3412)916426;

e-mail: khreatat@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Снигирев Александр Яковлевич – аспирант кафедры иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия;

Snigirev Alexander Ya., Postgraduate Student, Department of Immunology and Cell Biology, Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation;

Меньшиков Игорь Викторович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; главный научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия;

Menshikov Igor V., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Chief Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

АУТОАНТИТЕЛА К ЛИМФОЦИТАМ И ИХ СВЯЗЬ С КОЛИЧЕСТВОМ CD4
Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
AUTOANTIBODIES TO LYMPHOCYTES AND THEIR RELATIONSHIP TO
THE NUMBER OF CD4 T LYMPHOCYTES IN HIV INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АУТОАТ К ЛИМФОЦИТАМ У ВИЧ+ БОЛЬНЫХ
ANTILYMPHOCYTIC AB IN HIV+ PATIENTS

Ключевые слова: CD4, аллоантитела, аутоантитела, ВИЧ, СПИД, Т-лимфоциты.

Keywords: AIDS, alloantibody, autoantibody, CD4, HIV, T-lymphocytes.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

03.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк овый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английско м	Полный интернет-адрес цитируемой статьи или ее doi. (URL)
1	Abulafia-Lapid R., Keren-Zur Y., Yachnin Y., Atlan H. Major CD4 epitopes involved in anti-CD4 T-cell autoimmunity in HIV-1 patients. Vaccine, 2007, Vol. 25, no. 16, pp. 3192-3199.	-	https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.040
2	Battegay M., Nuesch R., Hirschel B., Kaufmann G.R. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. Lancet Infect. Dis., 2006, Vol. 6, no. 5, pp. 280-287.	-	https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70463-7
3	Corre J.P., Fevrier M., Chamaret S., Theze J., Zouali M. Anti-idiotypic antibodies to human anti-gp120 antibodies bind recombinant and cellular human CD4. Eur. J. Immunol., 1991, Vol. 21, no. 3, pp. 743-751.	-	https://doi.org/10.1002/eji.1830210330
4	Keay S., Tacket C., Murphy J.R., Handwerkeret B.S. Anti-CD4 anti-idiotypic antibodies in volunteers immunized with rgp 160 of HIV-1 or infected with HIV-	-	https://doi.org/10.1089/aid.1992.8.1091

	1. AIDS Res. Hum. Retroviruses, 1992, Vol. 8, no. 6, pp. 1091-1098.		
5	Kennedy J.R. AIDS – an autoimmune model. Med. Hypotheses, 1992, Vol. 37, no. 1, pp. 16-19.	-	https://doi.org/10.1016/0306-9877(92)90005-w
6	Kuwata T., Nishimura Y., Whitted S., Ourmanov I., Brown C.R., Dang Q., Buckler-White A., Iyengar R., Brenchley J.M., Hirsch V.M. Association of progressive CD4(+) T cell decline in SIV infection with the induction of autoreactive antibodies. PLoS Pathog, 2009, Vol. 5, no. 4, e1000372.	-	https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000372
7	Luo Z., Li Z., Martin L., Wan Z., Meissner E.G., Espinosa E., Wu H., Yu X., Fu P., Westerink M.A.J., Kilby J.M., Wu J., Huang L., Heath S.L., Li Z., Jiang W.J. Pathological role of anti-CD4 antibodies in HIV-infected immunologic nonresponders receiving virus-suppressive antiretroviral therapy. Infect. Dis., 2017, Vol. 216, no. 1, pp. 82-91.	-	https://doi.org/10.1093/infdis/jix223
8	Luo Z., Zhou Z., Ogunrinde E., Zhang T., Li Z., Martin L., Wan Z., Wu H., Qin Z., Ou T., Zhang J., Ma L., Liao G., Heath S., Huang L., Jiang W. The effect of plasma auto-IgGs on CD4(+) T cell apoptosis and recovery in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. J. Leukoc. Biol., 2017, Vol. 102, no. 6, pp. 1481-1486.	-	https://doi.org/10.1189/jlb.5A0617-219R

9	Shoenfeld Y., Agmon-Levin N., Rose N. Infection and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier Science, 2004. 768 p.	-	
10	Song A., Li Z., Luo Z., Lu X., Wang R., Liu L., Xia W., Wan Z., Zhang T., Su B., Jiang W., Wu H. Effects of early and delayed antiretroviral therapy on plasma anti-CD4 autoreactive IgG and its association with CD4+ T-cell recovery in acute HIV-infected individuals. Front. Pharmacol., 2020, Vol. 11, 449.	-	https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00449
11	Yamamura Y., Rodriguez N., Schwartz A., Eylar E., Yano N. Anti-CD4 cytotoxic T lymphocyte (CTL) activity in HIV+ patients: flow cytometric analysis. Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand), 1995, Vol. 41, Suppl 1, pp. 133-144.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574141/