

# **ХРОНИЧЕСКАЯ ИММУННАЯ АКТИВАЦИЯ СНИЖАЕТ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ CD4<sup>+</sup>T-ЛИМФОЦИТОВ К IL-7 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНЫМ ОТВЕТОМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

**Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель К.В.**

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

**Резюме.** Приблизительно у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов с подавленной на фоне антиретровирусной терапии вирусной нагрузкой не происходит восстановления числа периферических CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Причина этого феномена, названного иммунологическим неответом на лечение, на сегодняшний день остается неизвестной. У ВИЧ-позитивных пациентов, получающих лечение, ключевую роль в увеличении числа и поддержании жизнеспособности CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов играет интерлейкин 7. Мы предположили, что хроническая иммунная активация, развивающаяся на фоне иммунологического неответа на терапию, может снижать чувствительность CD4<sup>+</sup>T-клеток ВИЧ-позитивных больных к интерлейкину 7. Обследовано 38 ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на терапию; 42 зараженных ВИЧ пациента со стандартным ответом на лечение; 19 неинфицированных добровольцев. В периферической крови обследованных лиц определено содержание CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> и активированных HLA-DR<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>T-лимфоцитов; установлена концентрация интерлейкина 7. В результате исследований было показано, что концентрация интерлейкина 7 в плазме крови ВИЧ-позитивных иммунологических неответчиков на лечение не отличается от соответствующих значений пациентов, давших стандартный ответ на антиретровирусную терапию. Вместе с тем иммунологические неответчики на лечение по сравнению с представителями двух контрольных групп характеризовались наличием дефицита как абсолютного, так и относительного количества CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-клеток, способных отвечать на интерлейкин 7. Более того, на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах иммунологических неответчиков на терапию был снижен уровень экспрессии рецептора для интерлейкина 7. Плотность экспрессии CD127<sup>+</sup> была тем ниже, чем выше была доля активированных CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Следует отметить, что исключение из анализа данных, полученных от больных, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, которые, как известно, характеризуются значительно более высокими уровнями хронической иммунной активации и системного воспаления, нивелировало различия в экспрессии рецептора для интерлейкина 7 между ВИЧ-позитивными пациентами с различной эффективностью иммунологического ответа на лечение. Таким образом, в на-

**Адрес для переписки:**

*Сайдакова Евгения Владимировна  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
Уральского отделения Российской академии наук  
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.  
Тел.: 8 (905) 861-16-75.  
E-mail: radimira@list.ru*

**Address for correspondence:**

*Saidakova Evgeniya V.  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural  
Branch, Russian Academy of Sciences  
614081, Russian Federation, Perm, Golev str., 13.  
Phone: 7 (905) 861-16-75.  
E-mail: radimira@list.ru*

**Образец цитирования:**

*Е.В. Сайдакова, Л.Б. Королевская, К.В. Шмагель  
«Хроническая иммунная активация снижает  
восприимчивость CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов к IL-7  
у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективным  
ответом иммунной системы на антиретровирусную  
терапию» // Российский иммунологический журнал,  
2020. Т. 23, № 3. С. 359-364.  
doi: 10.46235/1028-7221-332-CIA*

© Сайдакова Е.В. и соавт., 2020

**For citation:**

*E.V. Saidakova, L.B. Korolevskaya, K.V. Shmagel "Chronic  
immune activation reduces CD4<sup>+</sup>T cell susceptibility to IL-7  
in HIV-infected patients that poorly respond to antiretroviral  
therapy", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 359-364.  
doi: 10.46235/1028-7221-332-CIA*

**DOI:** 10.46235/1028-7221-332-CIA

стоящем исследовании мы показали, что при ВИЧ-инфекции неэффективное восстановление числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в ответ на антиретровирусную терапию ассоциировано со снижением количества CD4<sup>+</sup> CD127<sup>+</sup>T-клеток. Более того, увеличение уровня хронической иммунной активации связано с уменьшением плотности экспрессии цитокинового рецептора на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия, CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты, IL-7, CD127, иммунная активация и воспаление

## CHRONIC IMMUNE ACTIVATION REDUCES CD4<sup>+</sup>T CELL SUSCEPTIBILITY TO IL-7 IN HIV-INFECTED PATIENTS THAT POORLY RESPOND TO ANTIRETROVIRAL THERAPY

Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel K.V.

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

**Abstract.** Approximately 30 % of HIV-infected patients with viral load being suppressed during the course of antiretroviral therapy do not recover their peripheral CD4<sup>+</sup>T-lymphocyte counts. The reason for this phenomenon, named immunological non-response to treatment, remains unknown. In HIV-positive subjects receiving treatment, interleukin 7 plays a key role in increasing the number and supporting the viability of CD4<sup>+</sup>T-lymphocytes. We hypothesized that chronic immune activation, which develops in response to immunological failure during the therapy course, may reduce the susceptibility of CD4<sup>+</sup>T-cells to interleukin 7 in HIV-positive subjects. We examined 38 HIV-infected immunological non-responders to therapy; 42 HIV-positive patients with a standard response to treatment; 19 uninfected volunteers. The content of CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> and activated HLA-DR<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>T-lymphocytes was determined in the peripheral blood of the examined individuals; the concentration of interleukin 7 was established. As a result, it was shown that interleukin 7 concentrations in the blood plasma of HIV positive immunological non-responders to treatment does not differ from the corresponding values of patients who gave a standard response to antiretroviral therapy. At the same time, immunological non-responders to treatment compared with subjects of both control groups were characterized by a deficiency of absolute and relative CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-cell counts capable of responding to interleukin 7. Moreover, the interleukin 7 receptor expression level was reduced on CD4<sup>+</sup>T-lymphocytes of immunological non-responders. The higher was the frequency of activated CD4<sup>+</sup>T-lymphocytes; the lower was the CD127<sup>+</sup> expression density. It should be noted that after excluding the data obtained from patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus, which are known to have significantly higher levels of chronic immune activation and systemic inflammation, we found no differences in CD127 expression between HIV-positive patients with distinct effectiveness of the immunological response to treatment. Thus, in the present study, we showed that in HIV-infection, poor immunologic response to antiretroviral therapy is associated with a decrease in the CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-cell counts. Moreover, an increase in the level of chronic immune activation is associated with a decrease in CD127 expression density on CD4<sup>+</sup>T-lymphocytes.

*Keywords:* HIV infections, highly active antiretroviral therapy, T lymphocytes helper-inducer, IL-7, receptors, inflammation

Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы регуляции иммунной системы», номер гос. регистрации темы АААА-А19-119112290007-7.

### Введение

Антиретровирусная терапия (АРТ) подавляет репликацию ВИЧ, чем способствует росту числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, увеличению про-

должительности и улучшению качества жизни больных. Вместе с тем по неизвестной причине у 10-30% ВИЧ-позитивных лиц снижение вирусной нагрузки не приводит к повышению количества CD4<sup>+</sup>T-клеток, что увеличивает риск заболеваемости и смертности пациентов от СПИД-ассоциированных болезней и заболеваний, не ассоциированных со СПИД [4]. Характерным признаком таких субъектов, называемых

иммунологическими неответчиками на лечение, является высокий уровень хронической иммунной активации, постепенно нарушающей гомеостаз CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов [7].

Ключевую роль в поддержании гомеостаза T-клеток играют цитокины с общей гамма-цепью, среди которых наибольшим значением для CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов обладает интерлейкин 7 (IL-7). Этот цитокин участвует в созревании тимоцитов, увеличивает жизнеспособность зрелых T-клеток и поддерживает их гомеостатическую пролиферацию [5, 8]. Было показано, что у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ, IL-7 вовлечен в процесс восстановления числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов [2]. Важно отметить, что в крови иммунологических неответчиков на АРТ концентрация IL-7 чаще всего повышена [6], что позволяет исключить дефицит этого цитокина из перечня возможных причин неэффективности восстановления иммунной системы в процессе лечения. Вместе с тем ранее мы установили, что в пуле CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов иммунологических неответчиков на терапию отмечается дефицит CD127-позитивных клеток, способных отвечать на IL-7 [1]. Однако причина описанного феномена остается малопонятной. **Целью настоящей работы** было установление связи между хронической иммунной активацией и экспрессией CD127 на CD4<sup>+</sup>T-клетках ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на АРТ.

План работы был одобрен этическим комитетом № IRB00008964. Каждый участник предоставил письменное информированное согласие. Обследовано три группы (табл. 1):

1) ВИЧ-позитивные пациенты с числом CD4<sup>+</sup>T-клеток менее 350/мкл после двух лет непрерывного лечения (иммунологические неответчики – ИН; n = 38);

2) ВИЧ-инфицированные субъекты с количеством CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов более 350/мкл через два года терапии (иммунологические ответчики – ИО; n = 42);

3) неинфицированные добровольцы (контрольная группа – К; n = 19).

В пуле мононуклеарных лейкоцитов периферической крови обследованных лиц анализировали количество CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-клеток и активированных CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>T-лимфоцитов, которые идентифицировали методом многоцветной проточной цитометрии. Границы клеточных субпопуляций устанавливали на основе данных, полученных от изотипических контролей. Плотность экспрессии молекулы CD127<sup>+</sup> оценивали по показателю MFI (от англ. median fluorescence intensity – средняя интенсивность флуоресценции). Концентрацию IL-7 в плазме крови опре-

деляли методом иммуноферментного анализа наборами R&D Systems согласно инструкции производителя.

В выборке рассчитывали медиану и интерквартильный размах (25-75 перцентиль). Корреляционный анализ выполняли методом ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий устанавливали на основе U-критерия Манна–Уитни (Statistica 6.0).

ИН не отличались от ИО по возрасту, пути передачи ВИЧ, продолжительности ВИЧ-инфекции, длительности лечения, а также наличию коинфекции вирусом гепатита С (ВГС; табл. 1). Несмотря на то, что вирусная нагрузка ВИЧ была подавлена (ниже порога детекции использованной тест-системы), абсолютное количество CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в периферической крови ИН было существенно снижено по сравнению с их численностью у ИО и К (P < 0,001). Также были выявлены отличия в содержании активированных клеток среди CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в трех обследованных группах: ИН – 12,1 %; ИО – 7,4 %; К – 4,7 % (P<sub>ИН-ИО</sub> < 0,05; P<sub>ИН-К</sub> < 0,001; P<sub>ИО-К</sub> < 0,01).

Концентрация IL-7 в плазме крови ИН, ИО и К составила, соответственно, 7,3 пг/мл; 6,8 пг/мл и 8,0 пг/мл (P<sub>ИО-К</sub> < 0,05). Хотя содержание гомеостатического цитокина не отличалось между группами ИН и ИО, у пациентов были выявлены различия в численности CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-лимфоцитов, способных отвечать на действие IL-7: ИН – 210,5/мкл; ИО – 410,4/мкл; К – 974,9/мкл (P<sub>ИН-ИО</sub> < 0,001; P<sub>ИН-К</sub> < 0,001; P<sub>ИО-К</sub> < 0,001). Примечательно, что процентное содержание CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-лимфоцитов было снижено в группе ИН, но не среди ИО (рис. 1А). При этом экспрессия CD127 на CD4<sup>+</sup>T-клетках была подавлена у всех ВИЧ-инфицированных больных (рис. 1Б), а наименьшая плотность IL-7R была выявлена у пациентов группы ИН. У ВИЧ-инфицированных больных уровень экспрессии CD127 на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах был негативно ассоциирован с долей активированных CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>T-лимфоцитов (R = -0,375; P < 0,001) и позитивно – с численностью периферических CD4<sup>+</sup>T-клеток (R = 0,305; P < 0,01).

Таким образом, мы показали, что в крови ИН снижено содержание CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-лимфоцитов, а на самих иммунных клетках подавлена экспрессия IL-7R. Известно, что уровень экспрессии CD127<sup>+</sup> на CD4<sup>+</sup>T-клетках снижается при неконтролируемом течении ВИЧ-инфекции, а эффективность восстановления иммунной системы на фоне АРТ ассоциирована со способностью клеток восстанавливать экспрессию этого рецептора [3]. Более того, мы установили, что плотность экспрессии CD127<sup>+</sup> на CD4<sup>+</sup>T-

**ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH DIFFERENT EFFICACY OF IMMUNE SYSTEM RESTORATION DURING THE COURSE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

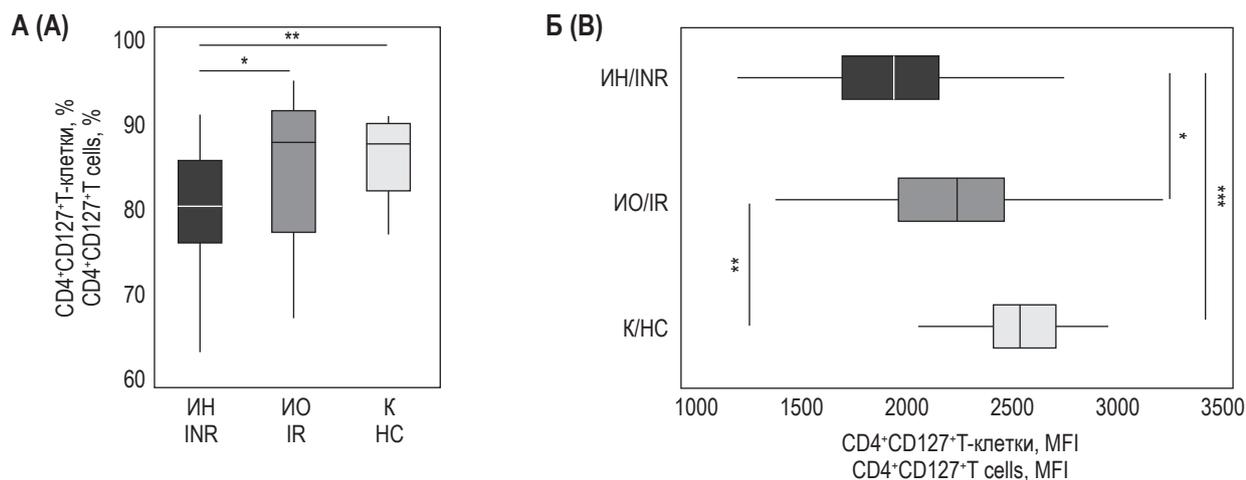
Показатели Indicators	ИН INR (n = 38)	ИО IR (n = 42)	К HC (n = 19)
Мужчины, % Men, %	55,3*	33,3	40
Возраст, лет Age, years	36# (32-38)	34 (30-39)	31 (26-35)
Заражение ВИЧ половым путем, % Sexual HIV transmission route, %	44,7	57,1	–
Коинфицирование вирусом гепатита С, % Hepatitis C virus coinfection, %	57,9	50,0	0
Продолжительность ВИЧ-инфекции, лет HIV-infection duration, years	10 (6-11)	10 (7-11)	–
Длительность антиретровирусной терапии, лет Antiretroviral therapy duration, years	3 (3-4)	4 (3-5)	–
Вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл HIV viral load, copies/ml	< 50	< 50	–
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, клеток/мкл CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes, cells/ $\mu$ l	260***## (200-310)	490### (418-593)	1054 (666-1269)

Примечание. Указаны медианы значений и их интерквартильные размахи. ИН – иммунологические неответчики на лечение; ИО – иммунологические ответчики на терапию; К – здоровые добровольцы. \* – данные достоверны по сравнению с группой ИО ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни); \*\*\* – данные достоверны по сравнению с группой ИО ( $p < 0,001$ , U-критерий Манна–Уитни); # – данные достоверны по сравнению с группой К ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни); ## – данные достоверны по сравнению с группой К ( $p < 0,001$ , U-критерий Манна–Уитни).

Note. Medians and their interquartile ranges are shown. INR, immunological non-responders to therapy; IR, immunologic responders to therapy; HC, healthy controls. \*, data are reliable compared with the IR group ( $p < 0,05$ , Mann–Whitney U test); \*\*\*, data are reliable compared with the IR group ( $p < 0,001$ , Mann–Whitney U test); #, data are reliable compared with the HC group ( $p < 0,05$ , Mann–Whitney U test); ##, data are reliable compared with the HC group ( $p < 0,001$ , Mann–Whitney U test).

лимфоцитах снижается с увеличением доли активированных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов в крови ВИЧ-позитивных больных, получающих АРТ. Ранее рядом авторов было показано, что в условиях *in vitro* присутствие провоспалительных цитокинов приводит к уменьшению количества мРНК CD127<sup>+</sup> и отменяет позитивные эффекты IL-7 на жизнеспособность CD4<sup>+</sup>Т-клеток, полученных от здоровых добровольцев [9].

Важно отметить, что уровень иммунной активации и системного воспаления повышены у ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами [10]. В рамках настоящей работы исключение из анализа данных, полученных от ВГС-позитивных больных, нивелировало различия в процентном содержании CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>Т-клеток и уровне экспрессии IL-7R между группами ИН и ИО. Так, доля CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>Т-



**Рисунок 1. Экспрессия CD127<sup>+</sup> на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов с различной эффективностью восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии**

**Примечание.** А – процентное содержание CD127-позитивных клеток среди CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Б – средний уровень экспрессии CD127 на CD4<sup>+</sup>T-клетках. ИН – иммунологические неответчики на терапию; ИО – иммунологические ответчики на лечение; К – контроль; MFI – средняя интенсивность флуоресценции. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни).

Figure 1. CD127<sup>+</sup> expression on CD4<sup>+</sup>T lymphocytes of HIV-infected patients with different efficacy of immune system restoration during the course of antiretroviral therapy

Note. A, frequencies of CD127-positive cells among CD4<sup>+</sup>T lymphocytes. B, median fluorescence values (MFI) of CD127 on CD4<sup>+</sup>T cells. INR, immunological non-responders; IR, immunological responders; HC, healthy controls. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$  (Mann-Whitney U test).

лимфоцитов в крови ИН, как и прежде, оставалась ниже соответствующего значения здоровых лиц ( $p < 0,01$ ), при этом группы ИО и ИН не отличались между собой ( $p > 0,05$ ). Плотность экспрессии CD127<sup>+</sup> на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах также оставалась ниже у всех ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению со здоровыми субъектами ( $p < 0,01$ ), но различия не проявлялись при сравнении групп ИН и ИО ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в настоящем исследовании мы показали, что при ВИЧ-инфекции неэффективное восстановление числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов в ответ на антиретровирусную терапию ассоциировано со снижением количества CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>T-клеток. Более того увеличение хронической иммунной активации связано с уменьшением плотности экспрессии IL-7R на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах.

## Список литературы / References

1. Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А. Роль интерлейкина 7 и его клеточного рецептора в нарушении восстановления численности Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов // Доклады Академии наук, 2014. Т. 458, № 2. С. 236-238. [Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. The role of interleukin 7 and its cell receptor in a poor recovery of CD4<sup>+</sup> T-cells in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences*, 2014, Vol. 458, no. 2, pp. 236-238. (In Russ.)]
2. Anthony K.B., Yoder C., Metcalf J.A., DerSimonian R., Orenstein J.M., Stevens R.A. Incomplete CD4 T cell recovery in HIV-1 infection after 12 months of highly active antiretroviral therapy is associated with ongoing increased CD4 T cell activation and turnover. *JAIDS*, 2003, Vol. 33, no. 2, pp. 125-133.
3. Benito J.M., Lopez M., Lozano S., Gonzalez-Lahoz J., Soriano V. Down-regulation of interleukin-7 receptor (CD127) in HIV infection is associated with T cell activation and is a main factor influencing restoration of CD4(+) cells after antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 198, no. 10, pp. 1466-1473.
4. Gutierrez F., Padilla S., Masia M., Iribarren J.A., Moreno S., Viciano P. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: long-term follow-up of a multicenter cohort. *PLoS ONE*, 2006, Vol. 1, e89. doi: 10.1371/journal.pone.0000089.
5. Kondrack R.M., Harbertson J., Tan J.T., McBreen M.E., Surh C.D., Bradley L.M. Interleukin 7 regulates the survival and generation of memory CD4 cells. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 12, pp. 1797-1806.

6. Marchetti G., Gori A., Casabianca A., Magnani M., Franzetti F., Clerici M. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*, 2006, Vol. 20, no. 13, pp. 1727-1736.
7. Massanella M., Negro E., Perez-Alvarez N., Puig J., Ruiz-Hernandez R., Bofill M. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*, 2010, Vol. 24, no. 7, pp. 959-968.
8. Puel A., Ziegler S.F., Buckley R.H., Leonard W.J. Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat. Genet.*, 1998, Vol. 20, no. 4, pp. 394-397.
9. Shive C.L., Mudd J.C., Funderburg N.T., Sieg S.F., Kyi B., Bazdar D.A. Inflammatory cytokines drive CD4<sup>+</sup> T-cell cycling and impaired responsiveness to interleukin 7: implications for immune failure in HIV disease. *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 210, no. 4, pp. 619-629.
10. Shmagel K.V., Saidakova E.V., Shmagel N.G., Korolevskaya L.B., Chereshev V.A., Robinson J. Systemic inflammation and liver damage in HIV/hepatitis C virus coinfection. *HIV Med.*, 2016, Vol. 17, no. 8, pp. 581-589.

---

**Авторы:**

**Сайдакова Е.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

**Королевская Л.Б.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

**Шмагель К.В.** — д.м.н., заведующий лабораторией экологической иммунологии, 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:**

**Saidakova E.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Environmental Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

**Korolevskaya L.B.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Environmental Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

**Shmagel K.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Environmental Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

---

Поступила 09.06.2020  
Принята к печати 11.07.2020

Received 09.06.2020  
Accepted 11.07.2020