

СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НЕОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ *

Е.В. Сайдакова, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

Для цитирования:

Сайдакова Е.В. Современное понимание проблемы иммунологического неответа на терапию ВИЧ-инфекции // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2023. – № 1. – С. 25–31. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2023.1.3>

ВИЧ-инфекция – хроническое, неизлечимое заболевание, которое активно распространяется среди всех слоев населения. Принимаемая пациентами ежедневно высокоактивная антиретровирусная терапия подавляет размножение вируса, чем способствует восстановлению численности и функциональности CD4⁺ Т-лимфоцитов, поддерживает здоровье и продлевает жизнь больных. Однако каждый ВИЧ-инфицированный пациент, начинающий лечение, сталкивается с существенным риском развития иммунологического неответа, когда вопреки, казалось бы, эффективному подавлению вирусной нагрузки иммунная система не демонстрирует признаков восстановления. У иммунологических неответчиков численность CD4⁺ Т-клеток остается низкой, а сами иммунные клетки оказываются неспособными защитить организм.

Причины развития иммунологического неответа на высокоактивную антиретровирусную терапию в настоящее время малопонятны, что не позволяет приступить к разработке более эффективных подходов к лечению ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, механизмы, обеспечивающие регенерацию CD4⁺ Т-клеток в условиях иммунодефицита, находятся под пристальным вниманием исследователей. Большой вклад в их изучение вносят ученые Пермского федерального исследовательского центра. В настоящем кратком обзоре представлены основные результаты многолетней работы сотрудников лабораторий экологической иммунологии и молекулярной иммунологии «ИЭГМ УрО РАН» по исследованию причин и механизмов развития иммунологического неответа на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных больных; предложены перспективные направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, CD4⁺ Т-лимфоциты, высокоактивная антиретровирусная терапия, регенерация, иммунологический неответ.

* Работа выполнена в рамках государственного задания «Роль метаболизма CD4⁺ Т клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии»; номер государственной регистрации темы 121112500044-9.

С начала пандемии вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) были заражены более 85 млн человек. При этом Российская Федерация входит в мировую группу лидеров по росту заболеваемости [1]. Важно, что распространение эпидемии не ограничивается маргинальными группами: заболевание активно распространяется в общей популяции [2, 3]. Пугающая реальность такова, что наиболее пораженной группой являются лица трудоспособного, репродуктивного возраста: среди людей 15–49 лет 1,4 % инфицированы ВИЧ; а среди тех, кому 35–39 лет, болен каждый 50-й [4, 5].

В процессе развития ВИЧ-инфекции снижается численность и функциональность $CD4^+$ Т-лимфоцитов – клеток, играющих важную роль в управлении иммунным ответом [6]. Дефицит этих иммунных клеток увеличивает риск общей заболеваемости и госпитализации, приводит к сокращению численности трудоспособного населения [7–9].

В настоящее время существует единственный метод контроля над развитием и распространением ВИЧ-инфекции: высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Принимаемые пациентами ежедневно антиретровирусные препараты подавляют размножение ВИЧ, чем способствуют восстановлению численности $CD4^+$ Т-лимфоцитов [10]. Регенерация иммунной системы обеспечивает снижение заболеваемости, увеличивает продолжительность и качество жизни инфицированных лиц [11].

Эффективность ВААРТ оценивают по двум показателям: подавлению вирусной нагрузки (вирусологический ответ) и приросту числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов (иммунологический ответ) [12]. Эффективным вирусологическим ответом на лечение принято считать долговременное снижение числа вирусных частиц до неопределяемого уровня [13]; эффективным иммунологическим ответом – увеличение числа $CD4^+$ Т-клеток до уровня 500/мкл и выше [14].

К сожалению, результат терапии зачастую оказывается неудовлетворительным. У трети ВИЧ-положительных пациентов, получающих лечение, развивается так называемый иммунологический неответ на ВААРТ [15]: после двух и более лет вирусологически успешной терапии численность $CD4^+$ Т-лимфоцитов в крови больных остается низкой – менее 350/мкл. По сравнению с ВИЧ-положительными пациентами, давшими успешный ответ на лечение, у иммунологических неответчиков увеличен риск развития сердечно-сосудистых нарушений, болезней печени и почек, метаболического синдрома, нейрокогнитивных отклонений и злокачественных новообразований [16–20]. Низкое количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов не позволяет иммунологическим неответчикам эффективно отвечать на вакцинацию [21], увеличивает риск развития СПИД и преждевременной смерти [22, 23].

В настоящее время исследователям и врачам неизвестны причины, по которым у значительной части ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение, нарушается восстановление численности $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Поэтому разработка новых эффективных схем лечения не представляется возможной. Так как в будущем количество иммунологических неответчиков на ВААРТ будет только расти, изучение механизмов, лежащих в основе слабой регенерации $CD4^+$ Т-клеток у ВИЧ-положительных больных, является актуальным и заслуживает пристального внимания.

Наша научная группа под руководством д.м.н. К.В. Шагеля исследует феномен иммунологического неответа на ВААРТ с 2011 г. За это время научным коллективом были воспроизведены известные и получены новые данные о причинах и механизмах развития данного синдрома. В настоящем коротком обзоре читателю будет представлено наше видение основных этапов формирования иммунологического неответа на ВААРТ, а также даны ссылки для самостоятельного ознакомления с экспериментальными данными, ставшими основой сформулированной нами концепции.

**Концепция развития
иммунологического неответа
на ВААРТ**

Длительное бесконтрольное течение ВИЧ-инфекции приводит к формированию глубокого дефицита CD4⁺ Т-лимфоцитов: численность клеток может опускаться ниже 200/мкл при норме 500–1200/мкл. На фоне этого состояния организм запускает процессы регенерации Т-клеток. Однако эти процессы недостаточно эффективны и без введения ВААРТ численность CD4⁺ Т-лимфоцитов продолжает неуклонно снижаться. В свою очередь, подавление вирусной нагрузки под действием антиретровирусных препаратов снимает часть нагрузки с иммунной системы, позволяя постепенно увеличить количество CD4⁺ Т-клеток. Следует отметить, что чем позже пациент начинает лечение, тем меньше возможностей для регенерации сохраняется у его иммунной системы.

Восстановление численности CD4⁺ Т-клеток идет сразу двумя путями: через продукцию новых наивных Т-лимфоцитов и деление зрелых – сформированных ранее – Т-клеток. Мы обнаружили, что у иммунологических неответчиков снижена функциональность тимуса, ответственного за производство наивных Т-лимфоцитов [24]. Ограниченное поступление новых CD4⁺ Т-клеток не позволяет поддерживать размер их популяции и ее разнообразие; постепенно снижает способность организма развивать иммунный ответ на вновь поступающие угрозы. Это может служить одним из объяснений повышенного риска развития инфекционных и неинфекционных патологий у иммунологических неответчиков на ВААРТ.

В отсутствие продуцируемых тимусом новых наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов основная нагрузка по восстановлению численности функциональных иммунных клеток ложится на процесс деления зрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов, относящихся к субпопуляции клеток памяти [25]. Деление этих клеток запускается сигналами, возникающими вследствие иммунодефицита. Этот процесс известен как гомеостатическая пролиферация (т.е. деление, призванное восстановить гомеостаз). Однако у иммунологических неответчиков интенсивная гомеостатическая пролиферация CD4⁺ Т-лимфоцитов не приводит к увеличению их числа. Деление CD4⁺ Т-клеток часто сопровождается выраженной асимметрией, при которой дочерние клетки получают неравное количество белков, нуклеиновых кислот и липидов от «родительского» лимфоцита [25, 26]. Клетки, получившие в свое распоряжение меньше «строительных блоков», могут быть менее жизнеспособными, чем их более удачливые клоны.

Более того, при делении в CD4⁺ Т-лимфоцитах развиваются и усугубляются дефекты митохондрий [27, 28] – органелл, играющих ключевую роль в метаболизме клеток. Так, митохондрии производят значительное количество энергии, участвуют в обмене жиров и углеводов, создают предшественники для синтеза белков. Однако в активно делящихся CD4⁺ Т-лимфоцитах иммунологических неответчиков падает электрохимический потенциал митохондрий, что снижает их способность к генерации энергии. Более того, у иммунологических неответчиков митохондрии CD4⁺ Т-лимфоцитов производят меньше РНК для синтеза белков, участвующих в регуляции клеточного дыхания, обеспечивающих работу цикла трикарбоновых кислот, вовлеченных в метаболизм жирных кислот. Выявленные аномалии могут приводить к развитию дефектов энергетического обмена, существенно влияя на жизнеспособность CD4⁺ Т-лимфоцитов и, как следствие, уменьшать продуктивность их деления.

Полученные нами экспериментальные данные подтвердили, что у иммунологических неответчиков итогом многократной гомеостатической пролиферации CD4⁺ Т-лимфоцитов становятся иммунное истощение [29, 30] и программируемая гибель [31–33] клеток. Важно отметить, что хронический дефицит CD4⁺ Т-лимфоцитов неустанно вовлекает в гомеостатическую пролиферацию всё но-

вые клетки, что ведет к изменению их функциональности, снижению потенциала к делению, развитию нарушений в иммунной системе больных. В совокупности эти события способствуют тому, что у ВИЧ-инфицированных иммунологических ответчиков процесс гомеостатической пролиферации приобретает патологический характер и более не ведет к восстановлению численности и функциональности CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Можно предположить, что снижение интенсивности гомеостатической пролиферации могло бы положительно сказаться на жизнеспособности CD4⁺ Т-клеток иммунологических неответчиков на ВААРТ. Однако мы показали, что у данных больных нарушен процесс формирования регуляторных Т-лимфоцитов [27] – клеток, способных останавливать избыточное деление CD4⁺ Т-лимфоцитов. Следует отметить, что одна из важных субпопуляций регуляторных Т-клеток, известная как индуцированные регуляторные Т-лимфоциты, формируется из делящихся CD4⁺ Т-клеток памяти для контроля над их активностью. У иммунологических неответчиков индуцированные (т.е. сформированные в процессе деления) регуляторные Т-лимфоциты «наследуют» проблемы своих «родителей»: в них проявляются дефекты митохондрий и склонность к гибели в процессе деления [27, 34, 35]. Малое количество и низкая функциональность индуцированных регуляторных Т-клеток у иммунологических неответчиков приводят к потере контроля над иммунной активацией и гомеостатической пролиферацией.

Причины развития дефектов митохондрий CD4⁺ Т-лимфоцитов у иммунологических неответчиков на ВААРТ в настоящее время остаются неясными. Однако уже сегодня мы показали, что эти дефекты обратимы. Так, нами установлено, что внешние стимулы, такие как белок интерлейкин-15, могут нормализовать состояние митохондрий и вернуть индуцированным регуляторным Т-лимфоцитам способность к делению [27]. Хотя механизм благоприятного

действия интерлейкина-15 на иммунocyты требует дальнейшего изучения, полученные результаты уверенно подталкивают к поиску и разработке новых препаратов, способных восстановить функциональность истощенных хронической гомеостатической пролиферацией CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на ВААРТ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшая разработка темы, на наш взгляд, связана с изучением метаболизма CD4⁺ Т-клеток у иммунологических неответчиков на ВААРТ. Проведенные ранее исследования убедительно показывают, что у иммунологических неответчиков на лечение нарушение в работе митохондрий тесно связано с непродуктивным делением и низкой жизнеспособностью обычных и индуцированных регуляторных CD4⁺ Т-клеток. Однако не следует забывать, что внемитохондриальные процессы, такие как гликолиз, также производят многие химические предшественники нуклеиновых кислот, липидов и аминокислот – «строительных блоков» для дочерних лимфоцитов. Следовательно, необходимо уделить внимание различным аспектам метаболизма CD4⁺ Т-клеток.

Перспективным, на наш взгляд, также является исследование возможности восстановления продуктивной функции тимуса у иммунологических неответчиков на ВААРТ. Поступление новых наивных CD4⁺ Т-клеток может снизить интенсивность гомеостатической пролиферации CD4⁺ Т-лимфоцитов и сократить негативные последствия такого деления: ограничить старение и истощение, расширить репертуар специфичностей Т-клеточных рецепторов. Более того, снижение интенсивности гомеостатической пролиферации, вызванное пополнением пула Т-лимфоцитов из тимуса, может способствовать увеличению жизнеспособности CD4⁺ Т-клеток и более эффективной регенерации иммунной системы у ВИЧ-инфицированных больных, получающих терапию.

Библиографический список

1. UNAIDS Gap Report // Geneva: 2016. – С. 286.
2. *Никифорова А.О.* Некоторые медико-социальные аспекты населения, живущих с ВИЧ-инфекцией // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2. – № 4. – С. 37–41.
3. *Науменко В.В., Сологуб Т.В., Цветков В.В., Цыбалова Л.М.* Характеристика эпидемического процесса и ведущих факторов риска распространения ВИЧ-инфекции в условиях крупного мегаполиса // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – Т. 6. – С. 15–18.
4. *Антипова А.В., Емельянов В.В., Жильцова А.В., Козлова М.Л.* Анализ распространенности ВИЧ-инфекции в России // Научный альманах. – 2019. – Т. 12–3. – № 62. – С. 87–89.
5. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2020 г. // ФГБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. – 2020. – С. 2.
6. *Dolan M.J., Clerici M., Blatt S.P.* [et al.] In vitro T cell function, delayed-type hypersensitivity skin testing, and CD4+ T cell subset phenotyping independently predict survival time in patients infected with human immunodeficiency virus // The Journal of Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 172. – № 1. – P. 79–87.
7. *Максумова Д.К., Салахитдинов З.С., Кодиров Д.А., Валиева М.Ю.* Распространенность нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированной популяции в возрасте 20–69 лет // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – Т. S1. – С. 45–46.
8. *Guaraldi G., Zona S., Brothers T.D.* [et al.] Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P.e0118531.
9. *Задорожная В.И., Антоняк С.Н., Матковский И.А., Юрченко А.В., Антоняк С.В.* Распространенность сахарного диабета 2 типа у пациентов с ВИЧ-1 и антиретровирусная терапия – результаты обсервационного мультицентрового ретроспективного исследования // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 211–220.
10. *Pakker N.G., Notermans D.W., de Boer R.J.* [et al.] Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: A composite of redistribution and proliferation // Nature medicine. – 1998. – Vol. 4. – № 2. – P. 208–214.
11. *Poorolajal J., Hooshmand E., Mahjub H., Esmailnasab N., Jenabi E.* Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis // Public Health. – 2016. – Vol. 139. – P. 3–12.
12. *Piketty C., Castiel P., Belec L.* [et al.] Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease // AIDS. – 1998. – Vol. 12. – № 7. – P. 745–750.
13. *Yamashita T.E., Phair J.P., Munoz A.* [et al.] Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study // AIDS. – 2001. – Vol. 15. – № 6. – P. 735–746.
14. *Xiao Q., Yan L., Han J.* [et al.] Metabolism-dependent ferroptosis promotes mitochondrial dysfunction and inflammation in CD4(+) T lymphocytes in HIV-infected immune non-responders // EBioMedicine. – 2022. – Vol. 86. – P.104382.
15. *Yang X., Su B., Zhang X.* [et al.] Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // J. Leukoc Biol. – 2020. – Vol. 107. – № 4. – P. 597–612.
16. *Baker J.V., Peng G., Rapkin J.* [et al.] CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – №7. – P. 841–848.
17. *Weber R., Sabin C.A., Friis-Moller N.* [et al.] Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study // Archives of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 166. – № 15. – P. 1632–1641.
18. *Gutierrez F., Padilla S., Masia M.* [et al.] 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. – P. e89.
19. *Moore D.M., Hogg R.S., Chan K.* [et al.] Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – № 3. – P. 371–377.
20. *Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B.* [et al.] Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 41. – № 3. – P. 361–372.
21. *Tantawichien T., Jaijaroensup W., Khawplod P., Sitprija V.* Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Vol. 33. – № 10. – P. E122–124.

22. *Lapadula G., Cozzi-Lepri A., Marchetti G.* [et al.] Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 769–779.
23. *Tan R., Westfall A.O., Willig J.H.* [et al.] Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2008. – Vol. 47. – № 5. – P. 553–558.
24. *Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А.* Роль коинфекции вирусным гепатитом С в нарушении продуктивной функции тимуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммунологически неэффективной антиретровирусной терапии // *Медицинская иммунология*. – 2013. – Т.15. – № 6. – С. 545–554.
25. *Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B.* [et al.] CD4+ T-Cell Cycling in HIV-Infected Patients with the Discordant Immunologic Response to the Antiretroviral Therapy // *Cell and Tissue Biology*. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 55–63.
26. *Сайдакова Е.В., Шмагель К.В., Королевская Л.Б.* [et al.] Пролиферация CD4+ Т-лимфоцитов при развитии дискордантного ответа иммунной системы на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных больных // *Цитология*. – 2018. – Т. 60. – № 12. – С. 1029–1036.
27. *Younes S.A., Talla A., Pereira Ribeiro S.* [et al.] Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction // *Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128. – № 11. – P. 5083–5094.
28. *Сайдакова Е.В., Шмагель К.В., Королевская Л.Б., Шмагель Н.Г.* Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов связан с нарушением энергетического обмена // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – Т. 13. – № 2. – С. 515–517.
29. *Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Chereshev V.A.* Lymphopenia-induced proliferation of CD4 T-cells is associated with CD4 T-lymphocyte exhaustion in treated HIV-infected patients // *Indian J Med Res*. – 2018. – Vol. 147. – № 4. – P. 376–383.
30. *Сайдакова Е.В., Шмагель Н.Г.* Истощение Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективным ответом иммунной системы на антиретровирусную терапию // *Российский иммунологический журнал*. – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 868–870.
31. *Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А.* Апоптоз Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением восстановления иммунитета при проведении антиретровирусной терапии // *Доклады академии наук*. – 2013. – Т. 450. – № 1. – С. 116–118.
32. *Shmagel K.V., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B.* [et al.] Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4(+) T cells of HIV-infected patients receiving HAART // *AIDS*. – 2014. – Vol. 28. – № 16. – P. 2381–2388.
33. *Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В.* Апоптоз CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной эффективностью восстановления иммунной системы при проведении антиретровирусной терапии // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 36–40.
34. *Saidakova E.V., Shmagel K.V., Shmagel N.G., Korolevskaya L.B., Chereshev V.A.* Changes in the regulatory T-lymphocyte counts in HIV-infected patients with a discordant response to antiretroviral therapy // *Dokl. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 487. – P. 128–131.
35. *Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В.* Субпопуляционный состав регуляторных Т-клеток периферической крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным ответом на антиретровирусную терапию // *Медицинская иммунология*. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 281–290.

**A CONTEMPORARY VIEW OF IMMUNOLOGICAL NON-RESPONSE
TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY**

Saidakova E.V.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS

For citation:

Saidakova E.V. A contemporary view of immunological non-response to highly active antiretroviral therapy // Perm Federal Research Center Journal. – 2023. – № 1. – P. 25–31. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2023.1.3>

HIV-infection is a chronic, incurable disease that actively spreads among all social groups. Highly active antiretroviral therapy, when taken daily, suppresses viral replication, thus contributing to the restoration of the CD4⁺ T-lymphocytes' number and functionality, maintaining patients' health and prolonging their lives. However, every HIV-infected patient starting the treatment faces a significant risk of developing an immunological non-response when, despite the effective viral load suppression, the immune system does not show any signs of recovery. In immunological non-responders, the number of CD4⁺ T-cells remains low, and the lymphocytes are unable to protect from diseases. The reasons for developing immunological non-response to highly active antiretroviral therapy are poorly understood, which does not allow the advancement of more effective approaches to treat HIV-infection. Nevertheless, the mechanisms that ensure the CD4⁺ T-cells regeneration are under close attention of researchers. Scientists from the Perm Federal Research Center made a great contribution to this study. The current brief review presents the main results of the longstanding work fulfilled by the staff of the Laboratory of Ecological Immunology and the Laboratory of Molecular Immunology of the "IEGM UB RAS" aimed at studying the causes and mechanisms of the immunological non-response development. Promising directions for further research are also proposed.

Keywords: HIV-infection, CD4⁺ T-cells, highly active antiretroviral therapy, regeneration, immunological non-response.

Сведения об авторе

Сайдакова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, доцент, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН («ИЭГМ УрО РАН»), 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13; e-mail: radimira@list.ru

Материал поступил в редакцию 17.01.2023 г.