

## МИТОХОНДРИИ – «АХИЛЛЕСОВА ПЯТА» В РЕГЕНЕРАЦИИ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Шмагель К.В., *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь*

Настоящий литературный обзор посвящен проблеме нарушения регенерации CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Обычно приверженность лечению сопровождается не только выраженным подавлением репликации вируса, но и приводит к увеличению численности CD4+ Т-клеток в организме инфицированных лиц. Однако у части больных (от 20 до 40%), несмотря на низкий уровень вирусной нагрузки, достигнутый в результате приема препаратов, дефицит CD4+ Т-лимфоцитов сохраняется. Эти пациенты чаще страдают от СПИД-ассоциированных и СПИД-неассоциированных заболеваний, раньше стареют и имеют более короткую продолжительность жизни. В научной литературе для них был введен термин «иммунные неответчики» (ИН). Феномен ИН был открыт более 25 лет назад, но только к настоящему времени становится все более очевидной ключевая роль митохондрий в его реализации и становится понятной связь между дисфункцией этих органелл и нарушением процессов регенерации иммунокомпетентных клеток.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, регенерация CD4+ Т-лимфоцитов, иммунные неответчики, митохондрии, пролиферация клеток

Во всем мире ВИЧ-инфекция продолжает оставаться серьезной угрозой здоровью населения. По данным ВОЗ – это заболевание стало причиной смерти уже 44 миллионов человек. Передача вируса продолжается во всех странах мира. По статистике к 2025 г. численность на планете людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляла 40,8 миллионов человек. В 2024 г. от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 630 000 человек и зафиксировано 1,3 млн новых случаев заражения ВИЧ. Заболевание остается неизлечимым, но поддается лечению. Современная антиретровирусная терапия (АРТ) способна существенно продлить и улучшить жизнь пациентов. В 2024 г. среди ВИЧ-позитивных лиц 77% получали АРТ, а у 73% репликация вируса была подавлена [1].

### Введение в проблему нарушения регенерации CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции

Основной мишенью вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) служат клетки иммунной системы (преимущественно CD4+ Т-лимфоциты). Их гибель сопровождается нарушением иммунитета и смертью больных от сопутствующих инфекций. Важно отметить, что у большинства инфицированных лиц АРТ не только подавляет размножение вируса, но также приводит к существенному восстановлению сниженного иммунитета и проявляется увеличением в организме численности CD4+ Т-лимфоцитов [2, 3]. Вместе с тем, опыт применения АРТ показал, что у части людей, получающих лечение, несмотря на почти полное отсутствие ВИЧ в крови, наблюдается неспособность (или слабая способность) к восстановлению количества CD4+ Т-клеток [4, 5]. В литературе для таких пациентов был введен термин «immune non-responders» (англ.) – «иммунные неответчики» (ИН) или больные с дискордантным ответом

на АРТ [6-8]. Для них свойственно раннее развитие СПИД-ассоциированных заболеваний [9]. Вероятность их возникновения в несколько раз превышает таковую у больных с оптимальной реакцией иммунитета на терапию. Необходимо отметить, что у ИН также повышен риск появления неассоциированных со СПИД болезней. Клинические данные свидетельствуют о более частом обнаружении у них дислипидемии [10] и заболеваний сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Все перечисленное, как правило, приводит к сокращению продолжительности жизни пациентов. Принципиально важно, что доля ИН среди лиц, получающих АРТ, во всем мире постоянно растет, достигая к настоящему времени, по данным разных авторов, 20-40% [13, 14]. Основные причины развития дискордантного ответа иммунной системы на АРТ к настоящему времени хорошо известны [15]. Это позднее начало лечения, когда число CD4+ Т-клеток в крови уже значительно снижено, преклонный возраст пациентов, ко-инфицирование вирусом гепатита С, высокий уровень активации иммунитета, что связано с транслокацией микробных продуктов из кишечника в кровь (результат массового поражения ВИЧ CD4+ Т-лимфоцитов в слизистой пищеварительного тракта и их последующей гибели на ранней стадии инфекции). Однако механизмы и пути, приводящие к сбою регенераторных процессов в популяции CD4+ Т-клеток ИН, не были раскрыты.

При оценке процесса регенерации ключевыми являются 2 вопроса: 1) какие клетки гибнут? и 2) каким путем они замещаются? Ответ на первый вопрос у больных с ВИЧ-инфекцией известен и не оспаривается специалистами: это CD4+ Т-клетки эффекторной памяти, большая часть, которых расположена в слизистой оболочке кишечника [16]. Что касается ответа на второй вопрос, то здесь широко распространено заблуждение, основанное на данных, полученных на мышах о восстановлении Т-лимфоцитов из костномозговых клеток: стволовая клетка → тимус → наивный Т-лимфоцит → Т-клетки памяти. Эта схема больше характерна для нормальной дифференцировки Т-лимфоцитов, а при лимфопении реализуется в условиях тотального поражения всего ростка (например, при лучевой болезни). Мы в своих оценках опирались на гипотезу о том, что источником регенерации CD4+ Т-клеток эффекторной памяти являются CD4+ Т-клетки центральной памяти, расположенные в лимфатических узлах [17]. Нашей группой было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных эти клетки активно делятся (как в лимфатических узлах, так и в крови), а их предшественники – наивные CD4+ Т-лимфоциты – находятся в состоянии покоя [18]. При этом наиболее важным результатом, полученным в ходе исследования, было то, что у ИН уровень пролиферации CD4+ Т-клеток памяти был существенно выше по сравнению с соответствующим показателем пациентов, стандартно реагирующих на АРТ [18, 19]. Необходимо было ответить на главный вопрос: почему активное деление клеток у ИН не сопровождается ростом численности CD4+ Т-лимфоцитов?

Эксперименты, проведенные нами совместно с американскими коллегами, дали весьма ценную информацию. В культуре выделенных из организма ИН делящихся CD4+ Т-клеток памяти установлено, что изолированные элементы были не способны пройти более одного митотического цикла [20]. Такие же лимфоциты, полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов со стандартным ответом на терапию, давали несколько дочерних генераций. Кроме того, пролиферирующие CD4+ Т-клетки памяти ИН несли на своей поверхности маркеры истощения и активно экспрессировали

проапоптотические гены [20]. Наиболее важным открытием коллектива стало обнаружение в делящихся CD4<sup>+</sup> Т-клетках памяти ИИ признаков дисфункции митохондрий и снижения активности генов, контролирующих углеводный и жировой обмен. Таким образом, было доказано, что нарушение регенерации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у ИИ связано с неспособностью CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти продуктивно делиться. Была также выдвинута гипотеза о том, что в основе утраты их пролиферативного потенциала лежит дисфункция митохондрий и нарушение метаболизма. Проверка этой гипотезы показала, что в пуле делящихся элементов CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти ИИ наблюдается выраженное подавление экспрессии генов, ответственных за эффективную работу митохондрий: NADH-дегидрогеназного комплекса, цикла Кребса, окислительного фосфорилирования, митохондриального транскрипционного фактора А (mtTFA) [20]. В состоянии покоя в этих клетках был обнаружен дефицит аминокислот, жирных кислот и фосфолипидов (структурные компоненты мембран). Принудительная стимуляция лимфоцитов митогеном *in vitro* вызывала деление с выраженной асимметрией, которая увеличивалась с каждым новым циклом пролиферации [21], что подтвердило выявленную недостаточность критических для жизнедеятельности клетки продуктов.

### **Роль митохондрий в реализации функций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов**

Выше уже отмечалось, что CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты являются основным объектом поражения при ВИЧ-инфекции. Эти клетки относятся к адаптивной подсистеме иммунитета и даже в норме для реализации эффективного иммунного ответа им требуется включение процесса пролиферации. В условиях лимфопении, обусловленной массовой гибелью CD4<sup>+</sup> Т-клеток под действием вируса, запускается процесс регенерации утраченных элементов и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты для полноценного восстановления потерь должны обладать способностью к продуктивному делению. Естественно, исходя из того, что нами у ИИ было обнаружено нарушение функций митохондрий, возникает вопрос о том, какова роль этих органелл в обеспечении деления соматических клеток.

Митохондрии не только обеспечивают клетку энергией [22], что важно, так как анаболические процессы, необходимые для реализации митоза, требуют энергетических затрат [23, 24]. При запуске иммунного ответа взаимодействие хелперных Т-лимфоцитов (Th) с антиген-презентирующими клетками приводит к образованию иммунологического синапса и индукции кальциевого сигнала. Установлено, что внутри Th к месту контакта перемещаются митохондрии и сближаются с синаптической зоной до расстояния <200 нм. Перемещение митохондрий максимально близко к участку сигнализации является необходимым для поддержания притока Ca<sup>++</sup> через плазматическую мембрану и Ca-зависимой активации Т-клетки. [25, 26]. Уже на стадии стимуляции Т-лимфоцитов в дыхательной цепи митохондрий происходит образование свободных кислородных радикалов, которые активируют нуклеарный фактор NFAT (nuclear factor of activated T cells), индуцирующий продукцию IL-2 [27] – цитокина, запускающего пролиферацию Т-клеток. Таким образом, митохондрии нужны как для инициации иммунного ответа, так и для его обеспечения необходимой численностью специфических Т-лимфоцитов.

Следует отметить, что запуск процесса пролиферации требует многопланового метаболического обеспечения. Для реализации митоза помимо создания двойного

набора хромосом необходимо существенно увеличить численность органелл, расширить сеть и протяженность мембран, повысить запас белков и ключевых метаболитов [28]. В делящихся клетках для биосинтеза активно используются промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), протекающего в митохондриях. Уже в первые часы активации Т-лимфоцитов уровень метаболитов в ЦТК увеличивается [29]. Этот биохимический «узел» является местом пересечения различных катаболических путей (гликолиза, бета-окисления жирных кислот, глютаминолиза), обеспечивающих митохондрии субстратами для синтеза [30]. В условиях пролиферации основным источником углерода для ЦТК становится глутамин. Его потребление Т-клетками возрастает в 5–10 раз [31].

Главными компонентами нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) являются пурины и пиримидины. Их синтез *de novo* зависит от наличия АТФ и продукции митохондриями промежуточных соединений [32]. Для биосинтеза пуринов требуется АТФ, аминокислоты (источник азота) и одноуглеродные остатки (источник углерода), которые в основном поставляются митохондриями [33]. Метаболизм одноуглеродных остатков объединяет фолатный цикл и цикл метионина и представляет собой своеобразный «распределительный центр» углерода. Источником углерода в данном случае является аминокислота серин, а акцепторами выступают метаболические продукты, соединяющие фолатный цикл и цикл метионина с путями биосинтеза нуклеотидов, белков и липидов [34]. Например, перенос метильной группы серина на дезоксиуридинмонофосфат осуществляется 5,10-метилентетрагидрофолатом – производным фолиевой кислоты, что приводит к образованию пиримидина дезокситимидинмонофосфата [35]. 10-формилтетрагидрофолат, в свою очередь, задействован в биосинтезе пуриновых нуклеотидов [36]. Одноуглеродные остатки также участвуют в формировании фосфатидилхолина – основного компонента всех клеточных мембран [37]. Наконец, функционирование фолатного цикла и цикла метионина сопряжено с образованием ряда аминокислот, в том числе глицина, гомоцистеина и цистеина [38]. В связи с этим при делении Т-клеток интенсивность метаболизма одноуглеродных остатков существенно возрастает [39]. Следует также отметить, что почти 20 аминокислот, являющихся «строительными блоками» белков, образуются или расщепляются в митохондриях [40]. При этом компоненты ЦТК служат предшественниками для синтеза заменимых аминокислот, на долю которых приходится более 50% углерода белков [41]. Например, для синтеза глутаминовой кислоты и аспартата необходимы метаболиты ЦТК –  $\alpha$ -кетоглутарат и оксалоацетат соответственно.

Структурная функция жиров в основном реализуется при создании клеточных мембран. Мембраны не только создают внешний барьер, но и также отделяют ядро клетки от цитоплазмы, присутствуют на границе всех органелл эукариотических клеток, формируют базовые структуры эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. В митохондриях протекают начальные этапы синтеза многих жиров [42]. Цитрат, образованный в ЦТК, с помощью специфического переносчика транспортируется в цитоплазму, где происходит его ферментативное расщепление на ацетил-КоА и щавелевоуксусную кислоту [43]. В цитоплазме ацетил-КоА превращается в малонил-КоА, осуществляющий удлинение углеродной цепи жирных кислот [44]. Кроме того, ацетил-КоА включается в формирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА – предшественника мевалоновой кислоты и, соответственно,

холестерина [45]. Митохондрии также участвуют в синтезе кардиолипина, фосфатидилглицерола и части вариантов фосфатидилэтаноламинов – ключевых фосфолипидов биологических мембран [46].

Еще одна важная функция митохондрий – их способность активно влиять на генетический аппарат клетки [47]. При этом ведущую роль в этом процессе играют продукты ЦТК, задействованные в модификации ДНК и гистонов [48]. Так, для проведения ацетилирования необходим ацетил-КоА, источником которого являются ацетил-карнитин и лимонная кислота, транспортируемые из митохондрий в ядро [49]. Помимо ацетилирования, митохондрии также могут регулировать уровень метилирования ДНК и гистонов. Показано, что нарушение функции митохондрий приводит к существенному изменению расположения метильных групп и активности транскрипции целого ряда генов [50]. Связь между митохондриями и метилированием генетического материала обусловлена также тем, что ферменты, активность которых направлена на удаление метильных групп с гистонов (деметилазы, содержащие домен JmjC) и с ДНК (ТЕТ-диоксигеназы), требуют для реализации своей активности присутствия  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты [51, 52]. Таким образом, митохондрии не только обеспечивают процессы ацетилирования и метилирования в ядре субстратами, но и влияют на экспрессию генов через регуляцию работы деметилирующих ферментов.

Подводя итог вышесказанному о роли митохондрий в пролиферации Т-лимфоцитов, можно заключить, что эти органеллы принимают самое непосредственное и широкое участие (Рис. 1.) в обеспечении клеток, вступающих в митоз, необходимым «строительным материалом». Способность клетки активно производить макромолекулы прямо влияет на возможность завершения деления: известно, что клетки с дефицитом нуклеотидов [53], липидов [54], и аминокислот [55] обычно подвергаются аресту клеточного цикла. Также было продемонстрировано, что Т-лимфоциты, в которых подавлена активность глутаминолиза [56], ЦТК [57], окислительного фосфорилирования [58] либо метаболизма одноуглеродных остатков [39, 59], пролиферируют слабо. Следовательно, длительное нарушение функций митохондрий на фоне лимфопении неизбежно должно приводить к угнетению их митотической активности и, как следствие, снижению эффективности процессов регенерации.

### **Влияние ВИЧ-инфекции на митохондрии**

Для эффективной репликации ВИЧ требуется свободный доступ к нуклеотидам, липидам, аминокислотам, для чего необходима метаболическая перестройка объектов заражения. Было продемонстрировано, что в инфицированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах по сравнению со здоровыми клетками наблюдается повышенное потребление глюкозы (сопряжено с усилением экспрессии переносчиков GLUT1, 2, 3 и 6) и активация гликолитического пути [60]. По-видимому, основным регулятором метаболической адаптации в зараженных клетках хозяина является mTOR. Этот белок и зависимые от него эффекторы активируют экспрессию ферментов гликолиза и пентозофосфатного шунта, а также регулируют поглощение аминокислот, обмен липидов и процесс аутофагии [61]. Не все CD4<sup>+</sup> Т-клетки одинаково поддерживают развитие инфекции. Так, наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты обладают низкой по сравнению с CD4<sup>+</sup> Т-клетками памяти перmissивностью к размножению ВИЧ [62, 63]. Причина этого была установлена при исследовании связи метаболических процессов в разных

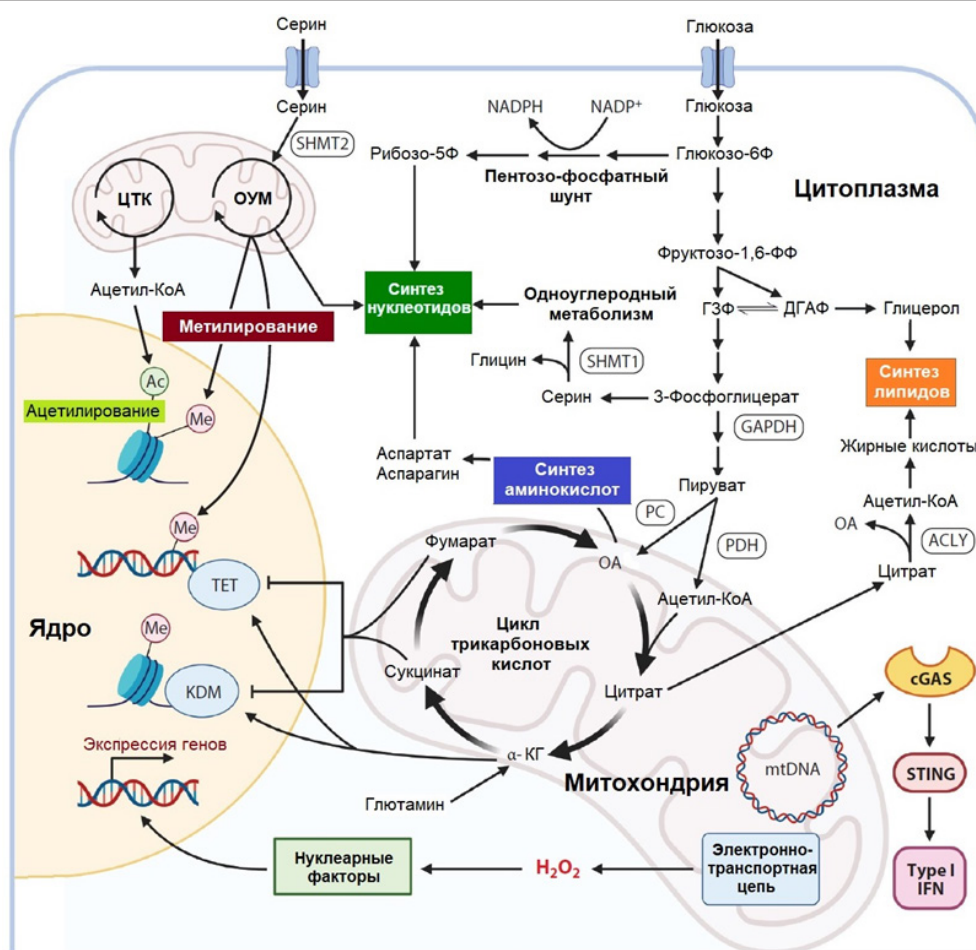


Рис. 1. Биосинтетические и сигнальные функции митохондрий Т-лимфоцитов. Метаболиты гликолиза, ЦТК, аминокислоты и одноуглеродные остатки обеспечивают синтез макромолекул (нуклеиновых кислот, белков, липидов) необходимых для деления клетки. Сокращения: ГЗФ – глицеральдегид 3-фосфат; ДГАФ – дигидроксиацетонфосфат;  $\alpha$ -КГ –  $\alpha$ -кетоглутарат; ОА – оксалоацетат; ОУМ – одноуглеродных остатков метаболизм; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; Ас – ацетильная группа; ACLY – АТФ-цитрат лиаза; cGAS – циклическая ГМФ-АМФ синтаза; GAPDH – глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназа; KDM – лизин деметилаза; Me – метильная группа; mtDNA – митохондриальная ДНК; PC – пируват карбоксилаза; PDH – пируват дегидрогеназа; SHMT1 – серин гидроксиметил трансфераза 1; STING – стимулятор интерфероновых генов; TET – TET-диоксигеназы

субпопуляциях CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с их способностью влиять на репликацию вируса [64]. Авторы показали, что naive элементы, в отличие от клеток памяти, не только слабее экспрессировали GLUT1 рецепторы и меньше поглощали глюкозу, но и обладали большей резистентностью к инфицированию ВИЧ. Кроме того, naive лимфоциты демонстрировали относительно невысокие показатели митохондриальной функции, в то время как клетки памяти активно использовали процессы окислительного фосфорилирования. И, наконец, исследователи установили, что степень заражения CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов прямо коррелировала с их метаболическими параметрами.

Вместе с тем, следует отметить, что, используя резервы зараженной клетки, ВИЧ в процессе размножения оказывает негативное влияние на источник своего

существования. Продукты вируса (в первую очередь белки Vpr и Tat) способны вызывать выраженные изменения функций митохондрий. Так, эксперименты, проведенные на лимфоцитах крови здоровых людей после трансфекции в клетки вектора, индуцирующего образование в них протеина Tat (transactivator of transcription), показали, что данный белок вызывал более чем двукратное снижение синтеза АТФ и 1,5-кратное повышение продукции лактата. Углубленные исследования, проведенные авторами на CD4<sup>+</sup> Т-клетках линии Jurkat с внедренным вирусным протеином, выявили дополнительные негативные изменения: внутриклеточный Tat вызывал увеличение массы митохондрий, снижал синтез TFAM (Mitochondrial transcription factor A), угнетал экспрессию генов митохондриальной ДНК, подавлял процессы окислительного фосфорилирования (OXPHOS), усиливал образование реактивных кислородных радикалов [65].

Tat может существенно усиливать приток в митохондрии ионов Ca<sup>2+</sup>, чем индуцирует генерацию активных форм кислорода [66]. Повышенные концентрации ионов кальция также вызывают открытие во внутренней мембране митохондрий неспецифических каналов – пор переходной проницаемости (permeability transition pore (PTP)) [67]. При продолжительном воздействии это способно привести к набуханию матрикса и даже разрыву внешней мембраны с переходом цитохрома С в цитозоль и развитием апоптоза [68, 69].

У ВИЧ-позитивных пациентов белок Tat высвобождается из зараженных клеток в окружающее пространство [70, 71] и может проникать в неинфицированные клетки. Известно, что эта способность вирусного протеина сохраняется даже на фоне эффективного подавления репликации ВИЧ после назначения АРТ [72]. В зараженных клетках Tat, накапливаясь в ядре, оказывает существенное влияние на репликацию вируса. Белок обеспечивает размножение патогена через включение биосинтетических путей: гликолитического, пентозофосфатного, образования нуклеотидов и аминокислот [73, 74].

О присутствии свободного Vpr (viral protein R) в крови ВИЧ-инфицированных пациентов хорошо известно [75, 76]. Возможность проникновения свободного Vpr в окружающие незараженные клетки также установлена [77]. Используя рекомбинантный Vpr и С-концевые пептиды белка, несущие консервативную последовательность HFRIGCRHSRIG, авторы показали, что и цельный протеин, и указанные пептиды могут быстро проникать в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Внедрение Vpr вызывало резкое снижение митохондриального мембранного потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ), а затем и гибель клеток путем апоптоза. Исходя из полученных данных, было сделано заключение о возможности того, что во время ВИЧ-инфекции внеклеточный Vpr может способствовать смерти и истощению не содержащих вируса клеток в инфицированной лимфоидной ткани. После заражения CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, в условиях, когда происходит активная репликация ВИЧ, было обнаружено [78], что образующийся внутри клетки Vpr не транспортируется непосредственно к митохондриям. После синтеза белок поступает в эндоплазматический ретикулум (ER) и концентрируется в митохондрия-ассоциированных мембранах (MAM) – участках ER, образующих контакты с митохондриями, в результате которых Vpr фиксируется на их наружной мембране (MOM). В дальнейшем это приводит к фрагментации митохондрий, нарушению целостности MOM и снижению  $\Delta\Psi_m$ .

Свободные Tat и Vpr могут увеличивать продукцию активных форм кислорода (ROS) за счет снижения баланса восстановленного и окисленного глутатиона

(GSH/GSSG) [79, 80]. В настоящий момент хорошо известно, что избыточное их образование является основной причиной повреждения ДНК [81]. При этом, митохондриальная ДНК (mtDNA), расположенная в непосредственной близости от электронной транспортной цепи, значительно менее устойчива к деструкции по сравнению с ядерной ДНК [82]. Развитие окислительного стресса может легко приводить к нарушению целостности mtDNA и поступлению ее в цитоплазму и даже во внеклеточное пространство, вызывая воспалительную реакцию [83, 84]. Попав в цитозоль, mtDNA запускает cGAS-STING сигнальный путь (Рис. 1). Сначала активируется циклическая GMP-AMP синтаза, которая образует 2'3'-cGAMP. Этот продукт взаимодействует с белком STING (Stimulator of interferon genes), который через дополнительные сигнальные молекулы запускает продукцию интерферонов I типа, а через них работу интерферон-зависимых генов [85, 86].

Индукция продуктивного размножения ВИЧ, как правило, связывается с участием Tat [87, 88]. Однако недавно было обнаружено, что и Vpr может проявлять выраженную стимулирующую активность в отношении репликации вируса в Т-лимфоцитах, но это происходит уже после интегрирования ДНК ВИЧ-1 в геном клетки [89]. Ранее другие исследователи установили, что Vpr способен индуцировать протеосомальную деградацию гистондеацетилаз (HDAC) – ферментов, расположенных преимущественно в ядре и участвующих в эпигенетической регуляции генов путем деацетилирования гистонов. Разрушение HDAC1 и HDAC3 сопровождается активацией ВИЧ-1. Этот механизм также приводит к реактивации вируса, находящегося в латентном состоянии [90]. Кроме того, показано, что стимулирующий эффект Vpr на экспрессию генов ВИЧ-1 в инфицированных клетках может быть реализован через связывание и последующую утилизацию ядерного протеина CCDC137 – важного регулятора клеточного цикла [91]. Для Vpr также обнаружена способность влиять на активность нуклеарных факторов [92].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить следующее: основным объектом заражения ВИЧ среди CD4+ Т-лимфоцитов являются клетки памяти. Вирус не только использует особенности их метаболизма, но еще и адаптирует его для нужд собственной репликации. С этой целью он использует свои собственные белки, среди которых ведущую роль играют Tat и Vpr. Первый обеспечивает накопление субстратов, необходимых для размножения вирусных частиц, второй контролирует процессы активации и вирусного генома на уровне ядра и сигнальных путей захваченной клетки. Оба протеина способны проникать в здоровые клетки и оказывать негативное влияние на функции митохондрий, что может сопровождаться их деструкцией, усилением воспалительных процессов и гибелью не содержащих ВИЧ лимфоцитов.

### **Влияние антиретровирусной терапии на функции митохондрий**

Внедрение 30 лет назад антиретровирусной терапии (АРТ) существенно изменило ситуацию с ВИЧ-инфекцией, превратив фатальное быстро прогрессирующее заболевание в длительно текущее хроническое состояние, подконтрольное влиянию врачей. Вместе с тем, было обнаружено, что многие препараты, направленные на подавление репликации ВИЧ, при длительном применении обладали токсичными свойствами не только в отношении вируса, но и в отношении клеток инфицированных пациентов. Основной мишенью их негативного влияния, как выяснилось в дальнейшем, оказались митохондрии.

Одним из наиболее часто встречающихся механизмов развития митохондриальной токсичности при лечении ВИЧ-инфекции является ингибирование митохондриальной ДНК полимеразы  $\gamma$  (Pol- $\gamma$ ). Такое влияние характерно для нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). В результате уровень mtDNA существенно снижается, что сопровождается дефицитом компонентов дыхательной цепи и сокращением продукции АТФ [93, 94]. Сильным негативным эффектом на Pol- $\gamma$  обладают преимущественно препараты, полученные на заре АРТ (зидовудин, диданозин). Более современные НИОТ (ламивудин, тенофовир) имеют меньшее сродство к Pol- $\gamma$  и значительно слабее снижают уровень mtDNA [95]. Разработанные позднее ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) не взаимодействуют с Pol- $\gamma$  [96]. Так, прием препарата Efavirenz достаточно легко переносится больными. Однако он способен вызывать снижение мембранного потенциала митохондрий артериального эндотелия, усиление продукции в них супероксид аниона и развитие в сосудистых клетках воспалительного процесса [97]. Для этого препарата также установлены гепатотоксические [98] и нейротоксические эффекты [99]. При этом основной мишенью его негативного влияния обычно выступают митохондрии. Исследователи чаще всего отмечают нарушение проницаемости наружной митохондриальной мембраны, снижение  $\Delta\Psi_m$ , высвобождение цитохрома С и развитие апоптоза [100]. Следует отметить, что токсические эффекты ННИОТ не обходят стороной и CD4+ Т-лимфоциты: они показаны не только для Efavirenz, но и для Nevirapine [101].

Ингибиторы протеаз – это важная группа препаратов, широко используемых при назначении АРТ. Их основной эффект направлен на связывание каталитического сайта протеазы ВИЧ, что приводит к блокированию образования функциональных протеинов, необходимых вирусу для репликации. Вместе с тем, эти лекарственные средства могут ингибировать митохондриальную протеазу [102], что приводит к формированию в митохондриях аномальных белков. Кроме того, Ritonavir (бустирующий компонент) может оказывать негативное влияние на эндоплазматический ретикулум уже в первые часы взаимодействия с клетками и вызывать последующее повреждение митохондрий [103]. Проникновение препарата на территорию митохондрий вызывает снижение  $\Delta\Psi_m$  и выход цитохрома С в цитоплазму. В дальнейшем это приводит к активации апоптоза. Аналогичным механизмом действия в отношении митохондрий обладает другой протеазный ингибитор Nelfinavir. Он вызывает стресс в липидном бислое клеточных органелл, что сопровождается нарушением митохондриального дыхания и трансмембранного транспорта. Этот эффект антивирусного средства настолько выражен, что оно было использовано в лечении множественной миеломы [104], а применение ингибиторов протеаз для подавления опухолевого роста в настоящее время рассматриваются как одно из перспективных направлений в онкологии [105, 106].

Включение ингибиторов интегразы в схемы лечения ВИЧ-инфекции на начальном этапе их применения было многообещающим. Эти препараты давали минимум побочных эффектов и, как казалось, обладали слабым токсическим и метаболическим влиянием [107]. Однако позднее было установлено [108], что два препарата этой группы (долутеграви́р (англ.: Dolutegravir) и элвитеграви́р (Elvitegravir)) способны оказывать выраженное подавляющее влияние на респираторную активность CD4+ Т-лимфоцитов. Кроме того, они вызывали повышение продукции кислородных

радикалов и поступление mtDNA в цитоплазму. Анализ причин митохондриальной токсичности ингибиторов интегразы, проведенный авторами исследования, вывел их на сведения из ранней публикации, названной «Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics» («Новые ингибиторы интегразы ВИЧ-1, полученные из хинолоновых антибиотиков») [109]. Известно, что хинолоновые антибиотики могут вызывать нарушение функций митохондрий [110, 111]. Следует также отметить, что ингибиторы интегразы в настоящее время весьма активно используются при назначении АРТ, а число публикаций, связанных с их негативным влиянием на митохондрии пока относительно невелико [112, 113]. Вместе с тем, представленные в литературе токсические эффекты субстанций этой группы заслуживают того, чтобы быть в центре внимания практикующих специалистов.

Завершая данный раздел, посвященный влиянию на митохондрии как самой ВИЧ-инфекции, так и лекарственных средств, используемых при лечении зараженных пациентов, можно заключить, что и сам вирус, и его белки, и используемые противовирусные препараты существенно нарушают функцию митохондрий различных клеток макроорганизма. При этом больше всего страдают пермиссивные для ВИЧ клетки – CD4+ Т-лимфоциты. Прямое поражение их вирусом, негативное влияние его белков и микробных продуктов, поступающих в кровь из-за нарушения кишечного барьера, токсические эффекты антиретровирусных препаратов, – все это ускоряет гибель иммунных клеток и, в конце концов, приводит к выраженной CD4+ Т-лимфопении. Развитие лимфопении вызывает активацию процессов регенерации. Но в постпубертатном периоде основную роль в процессе восстановления играют не клетки тимуса и поступающие из него на периферию наивные Т-лимфоциты, а клетки памяти, которые с момента проникновения вируса в организм являются главным объектом поражения. Кроме того, пролиферация клеток требует активного метаболического участия митохондрий, которые в течение длительного времени испытывают разностороннее негативное влияние. Отсюда становится понятным, что формирование иммунологического неответа на фоне вирусологически эффективной АРТ – это проблема митохондрий и тесно связанных с ними процессов регенерации. Таким образом, возникновение устойчивой выраженной лимфопении у ВИЧ-инфицированных ИН определяется в основном двумя факторами: устойчивым нарушением функции митохондрий в регенерирующих CD4+ Т-клетках и продолжительностью инфекционного процесса.

#### Библиографический список

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. ВИЧ и СПИД: основные факты. 15.07.2025 [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 15.04.2026).
2. Collier A.C., Coombs R.W., Schoenfeld D.A., Bassett R.L., Timpone J., Baruch A., Jones M., Facey K., Whitacre C., McAuliffe V.J., Friedman H.M., Merigan T.C., Reichman R.C., Hooper C., Corey L., Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group // N Engl J Med. – 1996. – Vol.334. №. 16. – P. 1011-1017. 10.1056/NEJM199604183341602.
3. Segal-Maurer S., DeJesus E., Stellbrink H.J., Castagna A., Richmond G.J., Sinclair G.I., Siripassorn K., Ruane P.J., Berhe M., Wang H., Margot N.A., Dvory-Sobol H., Hyland R.H., Brainard D.M., Rhee M.S., Baeten J.M., Molina J.M., Investigators C.S., Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection // N Engl J Med. – 2022. – Vol.386. №. 19. – P. 1793-1803. 10.1056/NEJMoa2115542.

4. Yan L., Xu K., Xiao Q., Tuo L., Luo T., Wang S., Yang R., Zhang F., Yang X., Cellular and molecular insights into incomplete immune recovery in HIV/AIDS patients // *Front Immunol.* – 2023. – Vol.14. – P. 1152951. 10.3389/fimmu.2023.1152951.
5. Saidakova E., Shmagel K., Sieg S., Hunt P., Editorial: Immunological non-responders in HIV infection // *Front Immunol.* – 2024. – Vol.15. – P. 1487565. 10.3389/fimmu.2024.1487565.
6. Marchetti G., Meroni L., Varchetta S., Terzieva V., Bandera A., Manganaro D., Molteni C., Trabattoni D., Fossati S., Clerici M., Galli M., Moroni M., Franzetti F., Gori A., Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among human immunodeficiency virus-positive patients with advanced immune impairment // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol.186. №. 5. – P. 606-616. 10.1086/342479.
7. Solmone M., Girardi E., Lalle E., Abbate I., D'Arminio Monforte A., Cozzi-Lepri A., Alessandrini A., Piscopo R., Ebo F., Cosco L., Antonucci G., Ippolito G., Capobianchi M.R., Hepal.Co N.A.S.G., Group I.C.N.A.S., Evolution of HVR-1 quasispecies after 1-year treatment in HIV/HCV-coinfected patients according to the pattern of response to highly active antiretroviral therapy // *Antivir Ther.* – 2006. – Vol.11. №. 1. – P. 87-94.
8. Sabbatini F., Bandera A., Ferrario G., Trabattoni D., Marchetti G., Franzetti F., Clerici M., Gori A., Qualitative immune modulation by interleukin-2 (IL-2) adjuvant therapy in immunological non responder HIV-infected patients // *PLoS One.* – 2010. – Vol.5. №. 11. – P. e14119. 10.1371/journal.pone.0014119.
9. Tan R., Westfall A.O., Willig J.H., Mugavero M.J., Saag M.S., Kaslow R.A., Kempf M.C., Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2008. – Vol.47. №. 5. – P. 553-558. 10.1097/QAI.0b013e31816856c5.
10. Jin Y., Chen Q., Xia T., Gai Y., The predictive value of dyslipidemia for immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients after 24 months of viral suppression: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2026. – Vol.26. №. 1. – P. 359. 10.1186/s12879-026-12657-4.
11. Kaplan R.C., Kingsley L.A., Gange S.J., Benning L., Jacobson L.P., Lazar J., Anastos K., Tien P.C., Sharrett A.R., Hodis H.N., Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men // *AIDS.* – 2008. – Vol.22. №. 13. – P. 1615-1624. 10.1097/QAD.0b013e328300581d.
12. Phillips A.N., Neaton J., Lundgren J.D., The role of HIV in serious diseases other than AIDS // *AIDS.* – 2008. – Vol.22. №. 18. – P. 2409-2418. 10.1097/QAD.0b013e3283174636.
13. Massanella M., Negredo E., Clotet B., Blanco J., Immunodiscordant responses to HAART--mechanisms and consequences // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2013. – Vol.9. №. 11. – P. 1135-1149. 10.1586/1744666X.2013.842897.
14. Yang X., Su B., Zhang X., Liu Y., Wu H., Zhang T., 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. 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
15. Shmagel K.V., Discordant Response of Cd4+ T Lymphocytes to Antiretroviral Therapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* – 2019. – Vol.11. №. 1. – P. 16-30. 10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30.
16. Le Hingrat Q., Sereti I., Landay A.L., Pandrea I., Apetrei C., The Hitchhiker Guide to CD4(+) T-Cell Depletion in Lentiviral Infection. A Critical Review of the Dynamics of the CD4(+) T Cells in SIV and HIV Infection // *Front Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P. 695674. 10.3389/fimmu.2021.695674.
17. Saidakova E.V., Lymphopenia and Mechanisms of T-Cell Regeneration // *Cell tissue biol.* – 2022. – Vol.16. №. 4. – P. 302-311. 10.1134/S1990519X2204006X.
18. Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Shmage N.G., Chereshnev 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. 10.4103/ijmr.IJMR\_1801\_15.

19. *Lederman M.M., Calabrese L., Funderburg N.T., Clagett B., Medvik K., Bonilla H., Gripshover B., Salata R.A., Taege A., Lisgaris M., McComsey G.A., Kirchner E., Baum J., Shive C., Asaad R., Kalayjian R.C., Sieg S.F., Rodriguez B.*, Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol.204. №. 8. – P. 1217-1226. 10.1093/infdis/jir507.
20. *Younes S.A., Talla A., Pereira Ribeiro S., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel K.V.*, Shive C.L., Freeman M.L., Panigrahi S., Zweig S., Balderas R., Margolis L., Douek D.C., Anthony D.D., Pandiyan P., Cameron M., Sieg S.F., Calabrese L.H., Rodriguez B., Lederman M.M., Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol.128. №. 11. – P. 5083-5094. 10.1172/JCI120245.
21. *Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Gulyaeva N.I., Freund G.G., Yuzhaninova S.V., Chereshnev V.A.*, 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. 10.1134/s1990519x19010097.
22. *Steinert E.M., Vasan K., Chandel N.S.*, Mitochondrial Metabolism Regulation of T Cell-Mediated Immunity // *Annu Rev Immunol.* – 2021. – Vol.39. №. – P. 395-416. 10.1146/annurev-immunol-101819-082015.
23. *Makinde E., Ma L., Mellick G.D., Feng Y.*, Mitochondrial Modulators: The Defender // *Biomolecules.* – 2023. – Vol.13. №. 2. – 10.3390/biom13020226.
24. *Liu H., Wang S., Wang J., Guo X., Song Y., Fu K., Gao Z., Liu D., He W., Yang L.L.*, Energy metabolism in health and diseases // *Signal Transduct Target Ther.* – 2025. – Vol.10. №. 1. – P. 69. 10.1038/s41392-025-02141-x.
25. *Quintana A., Schwindling C., Wenning A.S., Becherer U., Rettig J., Schwarz E.C., Hoth M.*, T cell activation requires mitochondrial translocation to the immunological synapse // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – Vol.104. №. 36. – P. 14418-14423. 10.1073/pnas.0703126104.
26. *Quintana A., Hoth M.*, Mitochondrial dynamics and their impact on T cell function // *Cell Calcium.* – 2012. – Vol.52. №. 1. – P. 57-63. 10.1016/j.ceca.2012.02.005.
27. *Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S.*, Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity.* – 2013. – Vol.38. №. 2. – P. 225-236. 10.1016/j.immuni.2012.10.020.
28. *Carlton J.G., Jones H., Eggert U.S.*, Membrane and organelle dynamics during cell division // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – Vol.21. №. 3. – P. 151-166. 10.1038/s41580-019-0208-1.
29. *Jones N., Vincent E.E., Cronin J.G., Panetti S., Chambers M., Holm S.R., Owens S.E., Francis N.J., Finlay D.K., Thornton C.A.*, Akt and STAT5 mediate naive human CD4+ T-cell early metabolic response to TCR stimulation // *Nat Commun.* – 2019. – Vol.10. №. 1. – P. 2042. 10.1038/s41467-019-10023-4.
30. *Vlasova V.V., Shmagel K.V.*, T Lymphocyte Metabolic Features and Techniques to Modulate Them // *Biochemistry (Mosc).* – 2023. – Vol.88. №. 11. – P. 1857-1873. 10.1134/S0006297923110159.
31. *Carr E.L., Kelman A., Wu G.S., Gopaul R., Senkevitch E., Aghvanyan A., Turay A.M., Frauwirth K.A.*, Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation // *J Immunol.* – 2010. – Vol.185. №. 2. – P. 1037-1044. 10.4049/jimmunol.0903586.
32. *Lane A.N., Fan T.W.*, Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol.43. №. 4. – P. 2466-2485. 10.1093/nar/gkv047.
33. *Ali E.S., Ben-Sahra I.*, Regulation of nucleotide metabolism in cancers and immune disorders // *Trends Cell Biol.* – 2023. – Vol.33. №. 11. – P. 950-966. 10.1016/j.tcb.2023.03.003.
34. *Pan S., Fan M., Liu Z., Li X., Wang H.*, Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (Review) // *Int J Oncol.* – 2021. – Vol.58. №. 2. – P. 158-170. 10.3892/ijo.2020.5158.
35. *Tong X., Zhao F., Thompson C.B.*, The molecular determinants of de novo nucleotide biosynthesis in cancer cells // *Curr Opin Genet Dev.* – 2009. – Vol.19. №. 1. – P. 32-37. 10.1016/j.gde.2009.01.002.

36. *Baggott J.E., Tamura T., Folate-Dependent Purine Nucleotide Biosynthesis in Humans // Adv Nutr. – 2015. – Vol.6. №. 5. – P. 564-571. 10.3945/an.115.008300.*
37. *van der Veen J.N., Kennelly J.P., Wan S., Vance J.E., Vance D.E., Jacobs R.L., The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease // Biochim BiophysActaBiomembr. – 2017. – Vol.1859. №. 9 PtB. – P. 1558-1572. 10.1016/j.bbamem.2017.04.006.*
38. *Finkelstein J.D., Methionine metabolism in mammals // J Nutr Biochem. – 1990. – Vol.1. №. 5. – P. 228-237. 10.1016/0955-2863(90)90070-2.*
39. *Ron-Harel N., Santos D., Ghergurovich J.M., Sage P.T., Reddy A., Lovitch S.B., Dephoure N., Satterstrom F.K., Sheffer M., Spinelli J.B., Gygi S., Rabinowitz J.D., Sharpe A.H., Haigis M.C., Mitochondrial Biogenesis and Proteome Remodeling Promote One-Carbon Metabolism for T Cell Activation // Cell Metab. – 2016. – Vol.24. №. 1. – P. 104-117. 10.1016/j.cmet.2016.06.007.*
40. *Li Q., Hoppe T., Role of amino acid metabolism in mitochondrial homeostasis // Front Cell Dev Biol. – 2023. – Vol.11. – P. 1127618. 10.3389/fcell.2023.1127618.*
41. *Roberts R.B., Cowie D.B., Britten R., Bolton E., Abelson P.H., The Role of the Tricarboxylic Acid Cycle in Amino Acid Synthesis in Escherichia Coli // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1953. – Vol.39. №. 10. – P. 1013-1019. 10.1073/pnas.39.10.1013.*
42. *Czibik G., Steeples V., Yavari A., Ashraffian H., Citric acid cycle intermediates in cardioprotection // Circ Cardiovasc Genet. – 2014. – Vol.7. №. 5. – P. 711-719. 10.1161/CIRCGENETICS.114.000220.*
43. *Sun J., Aluvila S., Kotaria R., Mayor J.A., Walters D.E., Kaplan R.S., Mitochondrial and Plasma Membrane Citrate Transporters: Discovery of Selective Inhibitors and Application to Structure/Function Analysis // Mol Cell Pharmacol. – 2010. – Vol.2. №. 3. – P. 101-110.*
44. *Ameer F., Scanduzzi L., Hasnain S., Kalbacher H., Zaidi N., De novo lipogenesis in health and disease // Metabolism. – 2014. – Vol.63. №. 7. – P. 895-902. 10.1016/j.metabol.2014.04.003.*
45. *Huang B., Song B.L., Xu C., Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities // Nat Metab. – 2020. – Vol.2. №. 2. – P. 132-141. 10.1038/s42255-020-0174-0.*
46. *Cockcroft S., Mammalian lipids: structure, synthesis and function // Essays Biochem. – 2021. – Vol.65. №. 5. – P. 813-845. 10.1042/EBC20200067.*
47. *Haws S.A., Leech C.M., Denu J.M., Metabolism and the Epigenome: A Dynamic Relationship // Trends Biochem Sci. – 2020. – Vol.45. №. 9. – P. 731-747. 10.1016/j.tibs.2020.04.002.*
48. *Martinez-Reyes I., Diebold L.P., Kong H., Schieber M., Huang H., Hensley C.T., Mehta M.M., Wang T., Santos J.H., Woychik R., Dufour E., Spelbrink J.N., Weinberg S.E., Zhao Y., DeBerardinis R.J., Chandel N.S., TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions // Mol Cell. – 2016. – Vol.61. №. 2. – P. 199-209. 10.1016/j.molcel.2015.12.002.*
49. *Madiraju P., Pande S.V., Prentki M., Madiraju S.R., Mitochondrial acetylcarnitine provides acetyl groups for nuclear histone acetylation // Epigenetics. – 2009. – Vol.4. №. 6. – P. 399-403. 10.4161/epi.4.6.9767.*
50. *Delsite R., Kachhap S., Anbazhagan R., Gabrielson E., Singh K.K., Nuclear genes involved in mitochondria-to-nucleus communication in breast cancer cells // Mol Cancer. – 2002. – Vol.1. – P. 6. 10.1186/1476-4598-1-6.*
51. *Carey B.W., Finley L.W., Cross J.R., Allis C.D., Thompson C.B., Intracellular alpha-ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells // Nature. – 2015. – Vol.518. №. 7539. – P. 413-416. 10.1038/nature13981.*
52. *Liu P.S., Wang H., Li X., Chao T., Teav T., Christen S., Di Conza G., Cheng W.C., Chou C.H., Vavakova M., Muret C., Debackere K., Mazzone M., Huang H.D., Fendt S.M., Ivanisevic J., Ho P.C., alpha-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming // Nat Immunol. – 2017. – Vol.18. №. 9. – P. 985-994. 10.1038/ni.3796.*
53. *Pelletier J., Riano-Canalias F., Almacellas E., Mauvezin C., Samino S., Feu S., Menoyo S., Domostegui A., Garcia-Cajide M., Salazar R., Cortes C., Marcos R., Tauler A., Yanes O., Agell N., Kozma S.C., Gentilella A., Thomas G., Nucleotide depletion reveals the impaired ribosome biogenesis checkpoint as a barrier against DNA damage // EMBO J. – 2020. – Vol.39. №. 13. – P. e103838. 10.15252/embj.2019103838.*

54. Patel D., Salloum D., Saqcená M., Chatterjee A., Mroz V., Ohh M., Foster D.A., A Late G1 Lipid Checkpoint That Is Dysregulated in Clear Cell Renal Carcinoma Cells // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol.292. №. 3. – P. 936-944. 10.1074/jbc.M116.757864.
55. Pardee A.B., A restriction point for control of normal animal cell proliferation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1974. – Vol.71. №. 4. – P. 1286-1290. 10.1073/pnas.71.4.1286.
56. Nian Y., Iske J., Maenosono R., Minami K., Heinbokel T., Quante M., Liu Y., Azuma H., Yang J., Abdi R., Zhou H., Elkhali A., Tullius S.G., Targeting age-specific changes in CD4(+) T cell metabolism ameliorates alloimmune responses and prolongs graft survival // *Aging Cell.* – 2021. – Vol.20. №. 2. – P. e13299. 10.1111/acel.13299.
57. Chen X., Sunkel B., Wang M., Kang S., Wang T., Gnanaprakasam J.N.R., Liu L., Cassel T.A., Scott D.A., Munoz-Cabello A.M., Lopez-Barneo J., Yang J., Lane A.N., Xin G., Stanton B.Z., Fan T.W., Wang R., Succinate dehydrogenase/complex II is critical for metabolic and epigenetic regulation of T cell proliferation and inflammation // *Sci Immunol.* – 2022. – Vol.7. №. 70. – P. eabm8161. 10.1126/sciimmunol.abm8161.
58. Tan S.Y., Kelkar Y., Hadjipanayis A., Shipstone A., Wynn T.A., Hall J.P., Metformin and 2-Deoxyglucose Collaboratively Suppress Human CD4(+) T Cell Effector Functions and Activation-Induced Metabolic Reprogramming // *J Immunol.* – 2020. – Vol.205. №. 4. – P. 957-967. 10.4049/jimmunol.2000137.
59. Ma E.H., Bantug G., Griss T., Condotta S., Johnson R.M., Samborska B., Mainolfi N., Suri V., Guak H., Balmer M.L., Verway M.J., Raissi T.C., Tsui H., Boukhaled G., Henriques da Costa S., Frezza C., Krawczyk C.M., Friedman A., Manfredi M., Richer M.J., Hess C., Jones R.G., Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion // *Cell Metab.* – 2017. – Vol.25. №. 2. – P. 345-357. 10.1016/j.cmet.2016.12.011.
60. Simithy J., Sidoli S., Garcia B.A., Integrating Proteomics and Targeted Metabolomics to Understand Global Changes in Histone Modifications // *Proteomics.* – 2018. – Vol.18. №. 18. – P. e1700309. 10.1002/pmic.201700309.
61. Crater J.M., Nixon D.F., Furler O'Brien R.L., HIV-1 replication and latency are balanced by mTOR-driven cell metabolism // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol.12. – P. 1068436. 10.3389/fcimb.2022.1068436.
62. Terahara K., Iwabuchi R., Hosokawa M., Nishikawa Y., Takeyama H., Takahashi Y., Tsunetsugu-Yokota Y., A CCR5(+) memory subset within HIV-1-infected primary resting CD4(+) T cells is permissive for replication-competent, latently infected viruses in vitro // *BMC Res Notes.* – 2019. – Vol.12. №. 1. – P. 242. 10.1186/s13104-019-4281-5.
63. Zerbato J.M., Serrao E., Lenzi G., Kim B., Ambrose Z., Watkins S.C., Engelman A.N., Sluis-Cremer N., Establishment and Reversal of HIV-1 Latency in Naive and Central Memory CD4+ T Cells In Vitro // *J Virol.* – 2016. – Vol.90. №. 18. – P. 8059-8073. 10.1128/JVI.00553-16.
64. Valle-Casuso J.C., Angin M., Volant S., Passaes C., Monceaux V., Mikhailova A., Bourdic K., Avettand-Fenoel V., Boufassa F., Sitbon M., Lambotte O., Thoulouze M.I., Muller-Trutwin M., Chomont N., Saez-Cirion A., Cellular Metabolism Is a Major Determinant of HIV-1 Reservoir Seeding in CD4(+) T Cells and Offers an Opportunity to Tackle Infection // *Cell Metab.* – 2019. – Vol.29. №. 3. – P. 611-626 e615. 10.1016/j.cmet.2018.11.015.
65. Rodriguez-Mora S., Mateos E., Moran M., Martin M.A., Lopez J.A., Calvo E., Terron M.C., Luque D., Muriaux D., Alcami J., Coiras M., Lopez-Huertas M.R., Intracellular expression of Tat alters mitochondrial functions in T cells: a potential mechanism to understand mitochondrial damage during HIV-1 replication // *Retrovirology.* – 2015. – Vol.12. – P. 78. 10.1186/s12977-015-0203-3.
66. Mahdi F., Shariat-Madar Z., Paris J.J., HIV-1 Tat Impairment of Mitochondrial Respiration via Complexes I and II Can Be Ameliorated by Allopregnanolone in Opioid-Exposed or Opioid-Naive Cells and Mice // *Antioxidants (Basel).* – 2025. – Vol.14. №. 4. – P. 103390. 10.3390/antiox14040420.
67. Bernardi P., Forte M., The mitochondrial permeability transition pore // *Novartis Found Symp.* – 2007. – Vol.287. – P. 157-164; discussion 164-159.
68. Bernardi P., Rasola A., Forte M., Lippe G., The Mitochondrial Permeability Transition Pore: Channel Formation by F-ATP Synthase, Integration in Signal Transduction, and Role in Pathophysiology // *Physiol Rev.* – 2015. – Vol.95. №. 4. – P. 1111-1155. 10.1152/physrev.00001.2015.

69. *Rozzi S.J., Avdoshina V., Fields J.A., Trejo M., Ton H.T., Ahern G.P., Mocchetti I.*, Human Immunodeficiency Virus Promotes Mitochondrial Toxicity // *Neurotox Res.* – 2017. – Vol.32. №. 4. – P. 723-733. 10.1007/s12640-017-9776-z.
70. *Poggi A., Carosio R., Fenoglio D., Brenci S., Murdaca G., Setti M., Indiveri F., Scabini S., Ferrero E., Zocchi M.R.*, Migration of V delta 1 and V delta 2 T cells in response to CXCR3 and CXCR4 ligands in healthy donors and HIV-1-infected patients: competition by HIV-1 Tat // *Blood.* – 2004. – Vol.103. №. 6. – P. 2205-2213. 10.1182/blood-2003-08-2928.
71. *Westendorp M.O., Frank R., Ochsenbauer C., Stricker K., Dhein J., Walczak H., Debatin K.M., Krammer P.H.*, Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 Tat and gp120 // *Nature.* – 1995. – Vol.375. №. 6531. – P. 497-500. 10.1038/375497a0.
72. *Mediouni S., Darque A., Baillat G., Ravaux I., Dhiver C., Tissot-Dupont H., Mokhtari M., Moreau H., Tamalet C., Brunet C., Paul P., Dignat-George F., Stein A., Brouqui P., Spector S.A., Campbell G.R., Loret E.P.*, Antiretroviral therapy does not block the secretion of the human immunodeficiency virus tat protein // *Infect Disord Drug Targets.* – 2012. – Vol.12. №. 1. – P. 81-86. 10.2174/187152612798994939.
73. *Jarboui M.A., Bidoia C., Woods E., Roe B., Wynne K., Elia G., Hall W.W., Gautier V.W.*, Nucleolar protein trafficking in response to HIV-1 Tat: rewiring the nucleolus // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. №. 11. – P. e48702. 10.1371/journal.pone.0048702.
74. *Liao W., Tan G., Zhu Z., Chen Q., Lou Z., Dong X., Zhang W., Pan W., Chai Y.*, Combined metabonomic and quantitative real-time PCR analyses reveal systems metabolic changes in Jurkat T-cells treated with HIV-1 Tat protein // *J Proteome Res.* – 2012. – Vol.11. №. 11. – P. 5109-5123. 10.1021/pr300173c.
75. *Levy D.N., Refaeli Y., MacGregor R.R., Weiner D.B.*, Serum Vpr regulates productive infection and latency of human immunodeficiency virus type 1 // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1994. – Vol.91. №. 23. – P. 10873-10877. 10.1073/pnas.91.23.10873.
76. *Hoshino S., Sun B., Konishi M., Shimura M., Segawa T., Hagiwara Y., Koyanagi Y., Iwamoto A., Mimaya J., Terunuma H., Kano S., Ishizaka Y.*, Vpr in plasma of HIV type 1-positive patients is correlated with the HIV type 1 RNA titers // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2007. – Vol.23. №. 3. – P. 391-397. 10.1089/aid.2006.0124.
77. *Arunagiri C., Macreadie I., Hewish D., Azad A.*, A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes // *Apoptosis.* – 1997. – Vol.2. №. 1. – P. 69-76. 10.1023/a:1026487609215.
78. *Huang C.Y., Chiang S.F., Lin T.Y., Chiou S.H., Chow K.C.*, HIV-1 Vpr triggers mitochondrial destruction by impairing Mfn2-mediated ER-mitochondria interaction // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. №. 3. – P. e33657. 10.1371/journal.pone.0033657.
79. *Buccigrossi V., Laudiero G., Nicastro E., Miele E., Esposito F., Guarino A.*, The HIV-1 transactivator factor (Tat) induces enterocyte apoptosis through a redox-mediated mechanism // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6. №. 12. – P. e29436. 10.1371/journal.pone.0029436.
80. *Ferrucci A., Nonnemacher M.R., Cohen E.A., Wigdahl B.*, Extracellular human immunodeficiency virus type 1 viral protein R causes reductions in astrocytic ATP and glutathione levels compromising the antioxidant reservoir // *Virus Res.* – 2012. – Vol.167. №. 2. – P. 358-369. 10.1016/j.virusres.2012.06.002.
81. *Kim J., Kim H.S., Chung J.H.*, Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway // *Exp Mol Med.* – 2023. – Vol.55. №. 3. – P. 510-519. 10.1038/s12276-023-00965-7.
82. *Quiros P.M., Goyal A., Jha P., Auwerx J.*, Analysis of mtDNA/nDNA Ratio in Mice // *Curr Protoc Mouse Biol.* – 2017. – Vol.7. №. 1. – P. 47-54. 10.1002/cpmo.21.
83. *Qiu Y., Huang Y., Chen M., Yang Y., Li X., Zhang W.*, Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation // *Int Immunopharmacol.* – 2022. – Vol.108. – P. 108719. 10.1016/j.intimp.2022.108719.
84. *Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Dagvadorj J., Chiba N., Chen S., Ramanujan V.K., Wolf A.J., Vergnes L., Ojcius D.M., Rentsendorj A., Vargas M., Guerrero C., Wang Y., Fitzgerald K.A., Underhill D.M., Town T., Arditi M.*, Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis // *Immunity.* – 2012. – Vol.36. №. 3. – P. 401-414. 10.1016/j.immuni.2012.01.009.

85. *Hu M.M., Shu H.B.*, Mitochondrial DNA-triggered innate immune response: mechanisms and diseases // *Cell Mol Immunol.* – 2023. – Vol.20. №. 12. – P. 1403-1412. 10.1038/s41423-023-01086-x.
86. *Ma L., Wang X., Xu H.*, Mitochondrial DNA damage in HIV infection: a mechanistic driver of immunometabolic dysfunction and chronic inflammation // *Front Immunol.* – 2025. – Vol.16. – P. 1722463. 10.3389/fimmu.2025.1722463.
87. *Cafaro A., Schietroma I., Sernicola L., Belli R., Campagna M., Mancini F., Farcomeni S., Pavone-Cossut M.R., Borsetti A., Monini P., Ensoli B.*, Role of HIV-1 Tat Protein Interactions with Host Receptors in HIV Infection and Pathogenesis // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol.25. №. 3. – 10.3390/ijms25031704.
88. *Dutilleul A., Rodari A., Van Lint C.*, Depicting HIV-1 Transcriptional Mechanisms: A Summary of What We Know // *Viruses.* – 2020. – Vol.12. №. 12. – 10.3390/v12121385.
89. *Enya B., Skowronski J.*, De Novo Expressed Vpr Stimulates HIV-1 Replication in T Cells // *Viruses.* – 2025. – Vol.17. №. 7. – 10.3390/v17070958.
90. *Romani B., Kamali Jamil R., Hamidi-Fard M., Rahimi P., Momen S.B., Aghasadeghi M.R., Allahbakhshi E.*, HIV-1 Vpr reactivates latent HIV-1 provirus by inducing depletion of class I HDACs on chromatin // *Sci Rep.* – 2016. – Vol.6. – P. 31924. 10.1038/srep31924.
91. *Zhang F., Bieniasz P.D.*, HIV-1 Vpr induces cell cycle arrest and enhances viral gene expression by depleting CCDC137 // *Elife.* – 2020. – Vol.9. – 10.7554/eLife.55806.
92. *Khan H., Sumner R.P., Rasaiyaah J., Tan C.P., Rodriguez-Plata M.T., Van Tulleken C., Fink D., Zuliani-Alvarez L., Thorne L., Stirling D., Milne R.S., Towers G.J.*, HIV-1 Vpr antagonizes innate immune activation by targeting karyopherin-mediated NF-kappaB/IRF3 nuclear transport // *Elife.* – 2020. – Vol.9. – 10.7554/eLife.60821.
93. *Dalakas M.C., Semino-Mora C., Leon-Monzon M.*, Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine (ddC) // *Lab Invest.* – 2001. – Vol.81. №. 11. – P. 1537-1544. 10.1038/labinvest.3780367.
94. *Smith R.L., Tan J.M.E., Jonker M.J., Jongejan A., Buissink T., Veldhuijzen S., van Kampen A.H.C., Brul S., van der Spek H.*, Beyond the polymerase-gamma theory: Production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial toxicity // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12. №. 11. – P. e0187424. 10.1371/journal.pone.0187424.
95. *Markakis K., Tsachouridou O., Georgiou E., Pilalas D., Nanoudis S., Metallidis S.*, Weight Gain in HIV Adults Receiving Antiretroviral Treatment: Current Knowledge and Future Perspectives // *Life (Basel).* – 2024. – Vol.14. №. 11. – 10.3390/life14111367.
96. *Selvaraj S., Ghebremichael M., Li M., Foli Y., Langs-Barlow A., Ogbuagu A., Barakat L., Tubridy E., Edifor R., Lam W., Cheng Y.C., Paintsil E.*, Antiretroviral therapy-induced mitochondrial toxicity: potential mechanisms beyond polymerase-gamma inhibition // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol.96. №. 1. – P. 110-120. 10.1038/clpt.2014.64.
97. *Jamaluddin M.S., Lin P.H., Yao Q., Chen C.*, Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol.208. №. 1. – P. 104-111. 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.029.
98. *Ezhilarasan D., Karthick M., Sharmila M., Sanjay S., Mani U.*, Deciphering the Molecular Mechanisms of HAART-Induced Hepatotoxicity // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2025. – Vol.39. №. 2. – P. e70174. 10.1002/jbt.70174.
99. *Dalwadi D.A., Ozuna L., Harvey B.H., Viljoen M., Schetz J.A.*, Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs // *Pharmacol Rev.* – 2018. – Vol.70. №. 3. – P. 684-711. 10.1124/pr.117.013706.
100. *Ganta K.K., Mandal A., Chaubey B.*, Depolarization of mitochondrial membrane potential is the initial event in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz induced cytotoxicity // *Cell Biol Toxicol.* – 2017. – Vol.33. №. 1. – P. 69-82. 10.1007/s10565-016-9362-9.
101. *Karamchand L., Dawood H., Chuturgoon A.A.*, Lymphocyte mitochondrial depolarization and apoptosis in HIV-1-infected HAART patients // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2008. – Vol.48. №. 4. – P. 381-388. 10.1097/QAI.0b013e3181799662.

102. *Mukhopadhyay A., Wei B., Zullo S.J., Wood L.V., Weiner H., In vitro evidence of inhibition of mitochondrial protease processing by HIV-1 protease inhibitors in yeast: a possible contribution to lipodystrophy syndrome // Mitochondrion. – 2002. – Vol.1. №. 6. – P. 511-518. 10.1016/s1567-7249(02)00042-9.*
103. *Ganta K.K., Chaubey B., Endoplasmic reticulum stress leads to mitochondria-mediated apoptosis in cells treated with anti-HIV protease inhibitor ritonavir // Cell Biol Toxicol. – 2019. – Vol.35. №. 3. – P. 189-204. 10.1007/s10565-018-09451-7.*
104. *Besse L., Besse A., Stolze S.C., Sobh A., Zaal E.A., van der Ham A.J., Ruiz M., Phuyal S., Buchler L., Sathianathan M., Florea B.I., Boren J., Stahlman M., Huber J., Bolomsky A., Ludwig H., Hannich J.T., Loguinov A., Everts B., Berkers C.R., Pilon M., Farhan H., Vulpe C.D., Overkleeft H.S., Driessen C., Treatment with HIV-Protease Inhibitor Nelfinavir Identifies Membrane Lipid Composition and Fluidity as a Therapeutic Target in Advanced Multiple Myeloma // Cancer Res. – 2021. – Vol.81. №. 17. – P. 4581-4593. 10.1158/0008-5472.CAN-20-3323.*
105. *Bakkar M., Khalil S., Bhayekar K., Kushwaha N.D., Samarbakhsh A., Dorandish S., Edwards H., Dou Q.P., Ge Y., Gavande N.S., Ubiquitin-Specific Protease Inhibitors for Cancer Therapy: Recent Advances and Future Prospects // Biomolecules. – 2025. – Vol.15. №. 2. – P. 240. 10.3390/biom15020240.*
106. *Mecca M., Sichetti M., Spina E., Giuseffi M., Giglio E., Picerno S., Valvano L., Statuto T., Santarsiere A., Funicello M., Armentano M.F., Chiummiento L., Lupattelli P., Romano A., Giordano A., Cortellino S., Darunavir analog precursors target mitochondrial metabolism in multiple myeloma and CLL // Cancer Cell Int. – 2025. – Vol.26. №. 1. – P. 44. 10.1186/s12935-025-04142-w.*
107. *Gunthard H.F., Saag M.S., Benson C.A., del Rio C., Eron J.J., Gallant J.E., Hoy J.F., Mugavero M.J., Sax P.E., Thompson M.A., Gandhi R.T., Landovitz R.J., Smith D.M., Jacobsen D.M., Volberding P.A., Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // JAMA. – 2016. – Vol.316. №. 2. – P. 191-210. 10.1001/jama.2016.8900.*
108. *Korencak M., Byrne M., Richter E., Schultz B.T., Juszczak P., Ake J.A., Ganesan A., Okulicz J.F., Robb M.L., de Los Reyes B., Winning S., Fandrey J., Burgess T.H., Esser S., Michael N.L., Agan B.K., Streeck H., Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions // JCI Insight. – 2019. – Vol.4. №. 12. – P. e126675. 10.1172/jci.insight.126675.*
109. *Sato M., Motomura T., Aramaki H., Matsuda T., Yamashita M., Ito Y., Kawakami H., Matsuzaki Y., Watanabe W., Yamataka K., Ikeda S., Kodama E., Matsuoka M., Shinkai H., Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics // J Med Chem. – 2006. – Vol.49. №. 5. – P. 1506-1508. 10.1021/jm0600139.*
110. *Suto M.J., Domagala J.M., Roland G.E., Mailloux G.B., Cohen M.A., Fluoroquinolones: relationships between structural variations, mammalian cell cytotoxicity, and antimicrobial activity // J Med Chem. – 1992. – Vol.35. №. 25. – P. 4745-4750. 10.1021/jm00103a013.*
111. *Hangas A., Aasumets K., Kekalainen N.J., Paloheina M., Pohjoismaki J.L., Gerhold J.M., Goffart S., Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2 // Nucleic Acids Res. – 2018. – Vol.46. №. 18. – P. 9625-9636. 10.1093/nar/gky793.*
112. *George J.W., Mattingly J.E., Roland N.J., Small C.M., Lamberty B.G., Fox H.S., Stauch K.L., Physiologically Relevant Concentrations of Dolutegravir, Emtricitabine, and Efavirenz Induce Distinct Metabolic Alterations in HeLa Epithelial and BV2 Microglial Cells // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. №. – P. 639378. 10.3389/fimmu.2021.639378.*
113. *Ajaykumar A., Caloren L.C., Povshedna T., Hsieh A.Y.Y., Zakaria A., Cai R., Smith M.R., Thompson C.A.H., Becquart P., Uday P., Pattanshetti R., Quandt J.A., Wong J.M.Y., Cote H.C.F., Dolutegravir-containing HIV therapy reversibly alters mitochondrial health and morphology in cultured human fibroblasts and peripheral blood mononuclear cells // AIDS. – 2023. – Vol.37. №. 1. – P. 19-32. 10.1097/QAD.0000000000003369.*

**Благодарности:**

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124020500027-7 Изучение механизмов регуляции клеток иммунной системы и разработка методов их оценки в норме и патологии).

**Для цитирования:**

Шмагель К.В. Митохондрии – «Ахиллесова пята» в регенерации CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2026. – № 2. – С. 115–132. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2026.2.8>

**Сведения об авторе:**

*Шмагель Константин Владимирович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экологической иммунологии, 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: [shmagel@iegm.ru](mailto:shmagel@iegm.ru), ORCID: 0000-0001-6355-6178

## MITOCHONDRIA: THE «ACHILLES' HEEL» OF CD4+ T-LYMPHOCYTE REGENERATION IN HIV INFECTION

**Shmagel K.V.**

*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Perm*

This literature review focuses on the problem of impaired CD4+ T-lymphocyte regeneration in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (ART). Typically, adherence to treatment leads to significant suppression of viral replication and induces an increase of CD4+ T-cell counts in infected individuals. However, in some patients (20 to 40%), despite the low viral load achieved by taking the drugs, CD4+ T-lymphocyte deficiency persists. These patients are more likely to suffer from AIDS-associated and non-AIDS diseases, age earlier, and have a shorter life expectancy. To denote this clinical paradox the term «immune non-responders» (INR) was introduced in the scientific literature. The INR phenomenon was discovered more than 25 years ago, but it is only now that mitochondria's key role in its implementation has become increasingly apparent and the link between dysfunction of these organelles and impairment of immune cell regeneration processes has become clearer.

**Keywords:** *HIV infection, antiretroviral therapy, CD4+ T-lymphocyte regeneration, immune non-responders, mitochondria, cell proliferation*

*Поступила в редакцию 21.04.2026  
Принята к публикации: 23.06.2026*