

УДК: 576:[616.98:578.828HIV+616.36-002]-092(048)

СИСТЕМА АПОПТОЗА FAS/APO-1/CD95 И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск

Обзор литературы посвящен изучению влияния ВИЧ, вирусов парентеральных гепатитов В, С (ВГВ, ВГС) и человеческого пегивируса 1 типа (human pegivirus-1 – HPgV-1), ранее известного как GBV-C или вирусный гепатит G, на систему апоптоза. При инфицировании человека ВИЧ, ВГВ и ВГС происходит дисрегуляция процессов апоптоза, что считается одним из звеньев патогенеза как состояний, спровоцированных указанными возбудителями, так и различных неопластических процессов. Обсуждается влияние дисрегуляции системы апоптоза на развитие поражения печени и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной ВГС. В отличие от других вирусов HPgV-1 обладает благоприятным влиянием на течение ВИЧ-инфекции, что связано с многими процессами, происходящими в организме инфицированного пациента, например, с изменением синтеза хемокинов группы RANTES, влиянием антител к белку E2 HPgV-1 на ход инфекционного процесса.

Особый упор сделан на изучении влияния Fas-индуцированного пути апоптоза, являющегося основным патогенетическим звеном ВИЧ-инфекции, ведущим к лавинообразной гибели CD4+ лимфоцитов. Обсуждается влияние белков ВИЧ (gp 120, Vpr, Nef) на прогрессию заболевания. Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе нарушения запрограммированной гибели клеток, может привести к созданию новых подходов в диагностике и лечении различных патологических процессов, в частности, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты, апоптоз

FAS/APO-1/CD95 INDUCED APOPTOSIS AND IT'S ROLE IN PATHOGENESIS OF HIV-INFECTION AND PARENTERAL VIRAL HEPATITIS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko

FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor)

The current literature review highlights the issues concerning influence of HIV and hepatitis B and C viruses (HBV, HCV), human pegivirus type 1 (HPgV-1) previously known as GBV-C or hepatitis G virus on programmed cell death. Different infections such as HIV, HBV and HCV can provoke dysregulation in apoptosis, which is known to play a part in their pathogenesis as well as induce neoplastic processes in human organism. The article discusses influence of disruption of apoptosis on liver injury and hepatic hepatocellular carcinoma formation specifically induced by HCV. Unlike other viruses, HPgV-1 infection process can favor HIV-infection course. For example, it is known that HPgV-1 alters HIV-infection state due to induction of RANTES chemokines and HPgV-1 viral E2 glycoprotein secretion.

Particular emphasis was drawn on the Fas-induced apoptosis that is a fundamental part of HIV pathogenesis and triggers massive death of CD4+ lymphocytes. Influence of HIV proteins (gp 120, Vpr, Nef) on progression of the disease was also discussed.

A thorough study of mechanisms that induce disruption of programmed cell death can lead to invention of innovative approaches of diagnosis and treatment of variety of pathologic processes including HIV-infection and viral hepatitis.

Key words: HIV infection, viral hepatitis, apoptosis.

Лавинообразная гибель CD4+лимфоцитов является основой патогенеза ВИЧ-инфекции, как инфицированных, так и свободных от вируса. Интересным является то, что не более 1% погибших Т-клеток несут в себе ВИЧ, на остальные 99% приходятся свободные от вируса CD4+ лимфоциты или так называемые «bystander cells» [1, 9, 16, 35].

Выделяют два основных механизма гибели лимфоцитов: прямые и не прямые. Первый механизм включает в себя разрушение, связанное с выходом вируса из CD 4+ лимфоцита и повреждением мембраны [1, 26]. Существующий феномен некроптозиса, также характерный для ВИЧ-инфекции, обусловлен активацией рецепторов протеинкиназы 1 и 3 (RIP-1 и RIP-3) фактором некроза опухоли- α (TNF- α), возбуждением рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) одного из «доменов смерти». Впоследствии происходит сборка некрсомы, что приводит к разрушению клетки. Данный факт доказывается тем, что при введении некростатина-1 в культуру Юркат клеток (линия лейкоэмических Т-лимфоцитов человека) указанного цитопатического эффекта не возникает. Более того некростатин-1 предотвращает появление ВИЧ-индуцированного синцития. Считается, что некроптозис является альтернативой апоптозу и развивается в пораженных вирусом клетках, не влияя на неинфицированные лимфоциты [25].

Непрямые пути истощения иммунной системы у людей, живущих с ВИЧ, связаны с гибелью Т-клеток путем Fas-ассоциированного апоптоза [1, 36]. Данное явление может быть связано с активацией лейкоцитов ВИЧ-инфицированными клетками, в том числе в которых отсутствует репликация вируса за счет наличия на таких клетках связанных белков вируса с рецептором клетки, например, Env/CXCR4, который при контакте с неинфицированной CD4+ клеткой приводит к ее инфицированию. В противном случае, происходит активация лимфоцита, которая при повторной активации приводит к апоптозу [15]. Циркулирующие в крови антигены ВИЧ (tat, gp 120, nef и vpr), приводящие к увеличению экспрессии факторов некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF) или семейства TNF, также индуцируют запрограммированную гибель Т-лимфоцитов. Данный вариант гибели клеток вследствие хронической активации иммунной системы получил название индуцированной активации смерти клеток (activation-induced-cell-death – AICD) и является основой патогенеза заболевания [26].

После инфицирования человека ВИЧ в организме происходит значительное изменение гуморального гомеостаза, в том числе за счет синтеза вирусных белков. Например, вирион-ассоциированный Vpr как в совокупности с другими вирусными белками, так и самостоятельно (*in vitro*) инициирует апоптоз Т-клеток. Данный белок активирует гибель лимфоцитов через каспазы 3/7 и 9, а остановка клетки в фазе G2/M облегчает начавшийся процесс апоптоза. При этом он проходит по пути, не ассоциированному с Fas-рецепторами [5, 372]. В то же самое время, gp-120 также индуцирует запрограммированную гибель лимфоцитов, в особенности в присутствии кортизола, что было доказано путем введения смеси указанных двух веществ *in vitro* к лимфоцитам здоровых доноров. Таким образом, стресс может провоцировать более стремительное развитие СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов [23]. Другой вирусный белок Nef связывается с рецептором тирозинкиназы, расположенном на мембране CD4+ лимфоцитов, активирует их, приводя к увеличению экспрессии FasL, что делает клетки более восприимчивыми к апоптозу. Более того, в инфицированных клетках данный белок за счет связывания с ASK1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 - сигнал-регулирующая апоптоз киназа-1) ингибирует про-апоптотический путь, защищая пораженные ВИЧ клетки от элиминации CD8+ Т-лимфоцитами [32, 39].

Существует два варианта Fas-ассоциированного апоптоза, которые характерны для различных типов клеток. К первой группе относят лимфоциты, где апоптоз протекает по каспазному пути, ко второй группе, в которую входят гепатоциты – по бескаспазному или митохондриальному пути. Первый вариант (каспазный) реализуется при соединении тримеров Fas-рецептора, который находится как на поверхности Т-киллеров и Fas-лиганда (FasL), также имеющего и растворимую форму, свободно циркулирующую в крови. Это приводит к активации сигнального комплекса DISC (death-induced signalling complex - сигнальный комплекс, индуцирующий смерть), включающего прокаспазу-8 (FLICE), «домен смерти» FADD (Fas-associated death domain protein - домен смерти, ассоциированный с Fas), который переводит прокаспазу-8 из неактивного состояния в активное, белок с-FLIP (cellular FLICE inhibitory proteins - клеточные белки-ингибиторы FLICE), клеточные белки-ингибиторы FLICE). Образовавшийся тетрамер каспазы-8 непосредственно катализирует переход прокаспазы-3, прокаспазы 6 и далее прокаспазы-7 в активное состояние и дальнейший протеолиз компонентов клетки, а также разрушение ДНК ДНКазой, активируемой каспазой [1, 3, 36].

Второй механизм – митохондриальный или бескаспазный, связан с недостаточной активацией DISC за счет ограниченной концентрации каспазы-8, что не приводит к образованию необходимого количества молекул активной каспазы-3. При этом, активируется проапоптотический белок Bid (семейство Bcl-2), связывающий антиапоптотические белки Bcl-2, Bcl-XL, расположенные на мембране митохондрий. Данная вязь приводит к нарушению ее целостности и выходу цитохрома С в цитозоль клетки. В дальнейшем цитохром С инициирует сборку апоптосомы, инициирующей каскад аутокаталитических реакций за счет активных каспазы-9 и последовательно каспаз 3, 6, 7, что в итоге ведет к разрушению клеток [1, 36].

Неоднозначные данные зафиксированы и относительно влияния антиретровирусных препаратов (АРВП) на маркеры апоптоза. Так, по данным итальянских, американских (США) и французских ученых, успешная высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) приводит к снижению проапоптотического влияния ВИЧ, наиболее вероятно, за счет уменьшения вирусной нагрузки, наблюдаю-

щейся у обследованных пациентов, и в определенной мере обратно коррелирует с уровнем CD4+ лимфоцитов [8, 13, 3037]. Интересным оказался факт постепенной нормализации гистологической структуры лимфатических узлов у людей, живущих с ВИЧ, получающих ВААПТ. А уровни маркеров апоптоза (проапоптотических - Fas, TRAIL, активированная каспаза 3, препятствующих апоптозу - Bcl-2, IL-7Ralpha) в тканях лимфатических узлов этих же пациентов практически нормализовались до состояния, характерного для неинфицированных лиц. [10]. Исследование, посвященное изучению экспрессии проапоптотических генов у ВИЧ-позитивных пациентов, принимающих АРВП (2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы – НИОТ, 1 ингибитор протеазы – ИП или 2 НИОТ плюс один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы – ННИОТ), показало снижение их экспрессии (генов FAS, FAS-L, FAF-1, FADD, CASPASE-8, DR3, TRAIL, TNFR-1, TRADD и BAX), а также одновременное повышение активности антиапоптотических генов BCL-2, BCL-XL и MCL-1 [7].

Однако существуют публикации о неблагоприятном побочном эффекте зидовудина (3'-azido-2',3'-deoxythymidine; AZT), который заключается в увеличении экспрессии маркеров Fas-индуцированного апоптоза в различных тканях организма человека. Например, учеными обсуждалась более высокая вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений кардиогенного генеза (кардиомиопатия, дилатация сердца) при ВИЧ-инфекции во время приема зидовудина. Причем данное осложнение имело дозозависимый эффект [27]. Несмотря на значительное снижение вирусной нагрузки при применении AZT, отсутствует его влияние на количество лимфоцитов CD4+ и CD8+, подвергающихся апоптозу с наличием Fas- и ICE-рецепторов (ICE протеиназа или каспаза-1 – белки, участвующие в воспалительных процессах, в том числе, сопутствующих Fas-индуцированному апоптозу). В то же самое время, одновременный прием препаратов группы ИП обладает протективным эффектом, снижая гибель активированных лимфоцитов (AICD) за счет уменьшения гиперполяризации мембран митохондрий клеток, что возвращает данные клетки в неактивированное состояние. Примечательным оказался факт снижения гибели клеток после воздействия ИП не только за счет активации Fas-зависимого апоптоза, но и, например, после воздействия радиации [19, 2137].

Влияет на снижение AICD и токоферол (от 25 до 65%) – он снижает транскрипцию факторов NF-карпа В и AP-1, за счет чего блокируется экспрессия CD95L, предотвращая гибель Т-лимфоцитов. Данный эффект становится значительным через 12 часов после приема 25 мМ витамина Е, причем он не зависел от пола, возраста, стадии ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки или применяемой терапии. Более того, эффект от приема токоферола оказался более высоким по сравнению с CD95Fc (специфическим ингибитором CD95L), в связи с чем авторы пришли к выводу о том, что витамин влияет и на механизмы, провоцирующие апоптоз, не связанный с Fas-системой [17].

На различных стадиях ВИЧ-инфекции уровни маркеров Fas-ассоциированного апоптоза неодинаковы [35]. На начальных стадиях инфекции происходит увеличение уровня sFasL, достигая максимума к 3 стадии, когда содержание CD4+ лимфоцитов снижается. Данное наблюдение соответствует увеличению гибели неинфицированных лимфоцитов вследствие AICD посредством Fas-опосредованного механизма апоптоза. На стадии СПИДа происходит снижение концентрации sFasL в крови [2, 26].

Уровень sFas – растворимой формы рецептора Fas прогрессивно увеличивается соответственно стадии инфекции, достигая максимума в стадии СПИДа. Такие изменения связаны с прогрессивным увеличением активации Fas-FasL на начальных стадиях инфекции и при дальнейшем прогрессировании заболевания, истощением CD4+ лимфоцитов. Нарастание концентрации sFas в крови можно охарактеризовать как компенсаторный ответ на прогрессивное снижение количества CD4+ клеток [2, 4, 38]. Сывороточный sFas связывает sFasL в крови и препятствует дальнейшей гибели лейкоцитов [34]. Этот же процесс по одной из версий является причиной иммунного ускользания при онкологических заболеваниях, например, в случае развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [14].

Данная теория иммунного ускользания при онкологических заболеваниях, в частности, при развитии ГЦК поддерживается не всеми учеными. Сторонники данной гипотезы утверждают, что гиперэкспрессия FasL на поверхности опухолевых клеток может привести к гибели лимфоцитов при попытке ее разрушения посредством Fas-ассоциированного апоптоза. Так, FasL, расположенный на опухолевой клетке, вступает во взаимодействие с рецептором лимфоцита, после чего в клетке иммунной системы, как предполагает ряд авторов, запускается либо процесс апоптоза и она умирает, либо выживает, но не провоцирует разрушение измененных гепатоцитов [14, 2424]. Необходимо отметить, что многие ученые подвергают сомнению данную теорию. Несмотря на ведущиеся споры о возможности уничтожения опухоли иммунокомпетентных клеток, дисрегуляция маркеров Fas-системы апоптоза при развитии злокачественного процесса доказана различными авторами [29, 37].

Система Fas/FasL является универсальным механизмом, запускающим апоптоз при многих патологических процессах. Помимо ВИЧ-инфекции она является патогенетическим звеном парентеральных вирусных гепатитов, фиброзе печени и ГЦК различной этиологии [2, 14].

Известно, что уровень FasL в сыворотке крови повышается при прогрессировании цирроза в ГЦК. Более того, у пациентов с диагнозом вирусный гепатит С (ГС) и развившимся циррозом печени концентрация FasL, по данным Египетских ученых, сопоставима таковой при ГЦК. Уровень Fas в сыворотке крови у лиц с хроническим гепатитом С (ХГС) без существенных морфологических изменений в тканях печени оказался выше, чем в контрольной группе [14, 28]. Выявленная особенность указывает

на нарушение нормального соотношения маркеров Fas-опосредованного апоптоза, спровоцированного вирусом гепатита С (HCV). Указанная дисрегуляция может привести к нарушению правильной работы иммунной системы и более высокой вероятности развития неоплазий различной этиологии, в частности, ГЦК у инфицированных HCV граждан.

Более выраженные изменения гуморального статуса относительно маркеров апоптоза выявляются у пациентов с ВИЧ-HCV ко-инфекцией. В одной из работ подчеркивается значимость данного варианта сочетанного инфицирования в увеличении концентрации иницирующей каспазы-8 (входит в каскад Fas-зависимого пути апоптоза), которая оказалась статистически значимо большей по сравнению с HCV моно-инфицированными пациентами и сопровождалась, соответственно, повышенными уровнями апоптоза CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Более того, помимо влияния на иммунную систему данный вариант сочетанного инфицирования вызывает необратимый апоптоз гепатоцитов за счет увеличения экспрессии рецепторов Fas на мембранах, а наименьшее количество CD4+ лимфоцитов (<200 клеток /мл) ассоциировалось с экспрессией Fas и апоптозом гепатоцитов. [11, 18]. Молекулярные механизмы гибели клеток печени довольно подробно описываются в других работах, где ученые доказали, что белок E2 HCV и gp 120 ВИЧ приводят к активации экспрессии FasL, активации каспаз 2, 7 и, как следствие, каспазы 3 в культуре клеток ГЦК (HepG2) с последующим формированием DISC. Более того, данные вирусные белки провоцируют увеличение синтеза проапоптотической молекулы Bid, которая вызывала как активацию инициаторной каспазы 8 для Fas-ассоциированного пути апоптоза, так и транспортировку Bid непосредственно в митохондрию, что запускало внутренний (митохондриальный) путь апоптоза [619, 22].

В случае инфицирования людей, живущих с ВИЧ, вирусом гепатита В (HBV) также происходят значительные нарушения в системе Fas-ассоциированного апоптоза, заключающиеся в увеличении концентрации сывороточных sFas, TNF- α и sPDL1, а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IL-12p70. Данный профиль можно ассоциировать с повышенной вероятностью развития опухолевого процесса за счет гиперэкспрессии sPDL1. Связывание указанного растворимого фактора с мембранным рецептором PD1 предотвращает активацию лимфоцитов и формирование иммунного ответа на антиген, например, раковых клеток. TGF- β 1 – мощнейший индуктор фиброза одновременно снижает ответ по пути Th1 и облегчает формирование ГЦК. В свою очередь повышенный уровень sFas, как уже обсуждалось выше, также ассоциируется с увеличенным риском развития неопластических процессов в организме человека [33].

Однако не все варианты ко-инфицирования людей, живущих с ВИЧ, являются неблагоприятными. Ряд исследований свидетельствует о положительных эффектах, возникающих при инфицировании таких пациентов человеческим пегивирусом 1 типа (Human pegivirus -1 – HPgV). Так, у ВИЧ-HPgV-1 ко-инфицированных пациентов, не получающих ВААРТ, количество рецепторов Fas на мембране периферических Т-лимфоцитов оказалось статистически значимо ниже по сравнению с ВИЧ-позитивными лицами группы контроля, как и уровень активации клеток, приводящий к AICD [20]. При этом, положительные эффекты данного вируса не ограничиваются лишь влиянием на систему апоптоза. Данный вирус конкурентно блокирует рецепторы (CCR5), изменяет цитокиновый гомеостаз в организме, приводя к увеличению синтеза RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted - экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации хемокин), который также связывается с CCR5 рецепторами. Помимо прочего снижается и синтез рецепторов CCR5, что снижает возможность проникновения вируса в целевые клетки [31].

В заключении следует отметить, что механизмы, лежащие в основе патогенеза ВИЧ-инфекции, тесно связаны с апоптозом неинфицированных лимфоцитов, что приводит к прогрессированию заболевания и возникновению клинической симптоматики. Данное явление может привести к созданию нового подхода к терапии, которая, если и не приведет к элиминации инфекции, то поможет контролировать её течение.

Литература

1. Бобкова МР. «Иммунитет и ВИЧ-инфекция». - М.: Олимпия Пресс, 2006. - 240 с.
2. Жаворонок СВ, Москалева НВ, Тумаш ОЛ, Барышников АЮ. Перспективы клинико-лабораторного использования растворимой формы антигена CD95 // Наука и инновации. – 2014. – № 3, Vol. 133. - Р. 67-72.
3. Лаврик И, Краммер П. Решение «жизнь-или-смерть» в системе CD95: основные про- и антиапоптотные модуляторы // ACTA NATURAE. – 2009. –№ 1. - Р.80-83
4. Москалева НВ. Растворимая форма Fas/Апо-1-антигена в периферической крови при ВИЧ-инфекции / Н. В. Москалева, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш // Актуальные вопросы инфекционной патологии: 6-й съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. - Витебск: ВГМУ, 2014. - С. 129-130.
5. Arokium H, Kamata M, Chen I. Virion-associated Vpr of human immunodeficiency virus type 1 triggers activation of apoptotic events and enhances Fas-induced apoptosis in human T cells // J Virol. – 2009. – № 83. Vol. 21. – Р. 11283-11297. doi: 10.1128/JVI.00756-09;

6. Balasubramanian A, Koziel M, Groopman JE, Ganju RK. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV // *Clin Infect Dis. Suppl* 1– 2005. – № 41. – P. 32–S37. doi:10.1086/429493
7. Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, et al. Apoptosis-associated gene expression in HIV-infected patients in response to successful antiretroviral therapy // *J Med Virol.* – 2007. – № 79, Vol. 2. – P. 111–117. doi: 10.1002/jmv.20768.
8. Chavan SJ, Tamma SL, Kaplan M, et al. Reduction in T cell apoptosis in patients with HIV disease following antiretroviral therapy // *Clin Immunol.* – 1999. – № 93, Vol. 1. – P. 24–33. doi: 10.1006/clim.1999.4770.
9. Dockrell DH, Badley AD, Algeciras-Schimmich A, et al. Activation-induced CD4+ T cell death in HIV-positive individuals correlates with Fas susceptibility, CD4+ T cell count, and HIV plasma viral copy number // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 1999. – № 15, Vol 17. – p. 1509–1518. doi: 10.1089/088922299309793.
10. Ehrhard S, Wernli M, Kaufmann G, et al. Effect of antiretroviral therapy on apoptosis markers and morphology in peripheral lymph nodes of HIV-infected individuals // *Infection.* – 2008. – №36, Vol. 2. – P. 120–129. doi: 10.1007/s15010-008-7368-9.
11. Feuth T, Van Baarle D, Hoepelman AI, et al. Activation of extrinsic apoptosis pathway in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients, irrespective of liver disease severity // *Apoptosis.* – 2014. – № 19, Vol. 7. – P. 1128–1135. doi:10.1007/s10495-014-0992-1
12. Fukumori T, Akari H, Yoshida A, et al. Regulation of cell cycle and apoptosis by human immunodeficiency virus type 1 Vpr // *Microbes Infect.* – 2000. – № 2, Vol 9. – P. 1011–1017. doi: 10.1016/s1286-4579(00)01255-7.
13. Grelli S, Campagna S, Lichtner M, et al. Spontaneous and anti-Fas-induced apoptosis in lymphocytes from HIV-infected patients undergoing highly active anti-retroviral therapy // *AIDS.* – 2000. – № 14, Vol. 8. – P. 939–949. doi: 10.1097/00002030-200005260-00005.
14. Hammam O, Mahmoud O, Zahran M et al. The Role of Fas/Fas Ligand System in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma // *Hepatitis Monthly.* – 2012. – № 12, Vol. 11: e6132. doi:10.5812/hepatmon.6132
15. Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions // *J Virol.* – 2005. – № 79, Vol, 10. – P. 6299–6311. doi: 10.1128/JVI.79.10.6299-6311.2005.
16. Ikomey GM, Okomo-Assoumou MC, Atashili J, et al. Plasma concentrations of soluble Fas receptors (Fas) and Fas ligands (FasL) in relation to CD4+ cell counts in HIV-1 positive and negative patients in Yaounde, Cameroon // *BMC Res Notes.* – 2012. – №5. – P. 322. doi: 10.1186/1756-0500-5-322.
17. Li-Weber M, Weigand MA, Giaisi M, et al. Vitamin E inhibits CD95 ligand expression and protects T cells from activation-induced cell death // *J Clin Invest.* 2002. – № 110, Vol. 5. – P. 681–690. doi: 10.1172/JCI15073.
18. Macias J, Japón MA, Sáez C, et al. Increased hepatocyte Fas expression and apoptosis in HIV and hepatitis C virus coinfection // *J Infect Dis.* – 2005. – № 192, Vol 9. – P. 1566–1576. doi: 10.1086/491736.
19. Matarrese P, Gambardella L, Cassone A, et al. Mitochondrial membrane hyperpolarization hijacks activated T lymphocytes toward the apoptotic-prone phenotype: homeostatic mechanisms of HIV protease inhibitors // *J Immunol.* - 2003. – № 170, Vol. 12. – P. 6006–6015. doi: 10.4049/jimmunol.170.12.6006.
20. Moenkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, et al. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients // *J Med Virol.* – 2008. – № 80, Vol. 11. – P. 1933–1940. doi:10.1002/jmv.21305
21. Moretti S, Alesse E, Marcellini S, et al. Combined antiviral therapy reduces HIV-1 plasma load and improves CD4 counts but does not interfere with ongoing lymphocyte apoptosis // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 1999. – № 21, Vol. 4. – P. 645–665. doi: 10.3109/08923979909007132.
22. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism // *J Infect Dis.* – 2003. – № 188, Vol. 8. – P. 1192–1204. doi:10.1086/378643
23. Nair MPN, Mahajan S, Hou J, et al. The stress hormone, cortisol, synergizes with HIV-1 gp-120 to induce apoptosis of normal human peripheral blood mononuclear cells // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2000. – № 46, Vol. 7. – P. 1227–1238.
24. O'Connell J, Houston A, Bennett MW, et al. Immune privilege or inflammation Insights into the Fas ligand enigma // *Nat. Med.* – 2001. – № 7. – P. 271–274.
25. Pan T, Wu S, He X, et al. Necroptosis takes place in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1)-infected CD4+ T lymphocytes // *PLoS One.* – 2014. – № 9, Vol. 4: e93944. doi: 10.1371/journal.pone.0093944.
26. Poonia B., Pauza CD, Salvato MS. Role of the Fas/FasL pathway in HIV or SIV disease // *Retrovirology.* – 2009. – № 6. – P. 91. doi:10.1186/1742-4690-6-91.
27. Purevjav E, Nelson DP, Varela JJ, et al. Myocardial Fas ligand expression increases susceptibility to AZT-induced cardiomyopathy // *Cardiovasc Toxicol.* – 2007. – № 7, Vol. 4. – P. 255–263. doi: 10.1007/s12012-007-9004-9.

28. Raghuraman S, Abraham P, Daniel HD, et al. Characterization of soluble FAS, FAS ligand and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic HCV infection // J Clin Virol. – 2005. – № 34, Vol 1. – P. 63–70. doi:10.1016/j.jcv.2005.01.009
29. Restifo NP. Countering the 'counterattack' hypothesis // Nat. Med. – 2001. – № 7, Vol 3. – P. 259 doi: 10.1038/85357.
30. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al; Groupe d'Etudes Niçois Polyvalent en Infectiologie. Early CD4(+) T cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation // J Infect Dis. – 2002. – № 185, Vol. 4. – P. 463-470. doi: 10.1086/338573.
31. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Rockstroh JK. Role of GB virus C in modulating HIV disease // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2012. – № 10, Vol. 5. – P. 563–572. doi:10.1586/eri.12.37
32. Sevilya Z, Chorin E, Gal-Garber O, et al. Killing of Latently HIV-Infected CD4 T Cells by Autologous CD8 T Cells Is Modulated by Nef // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P.2068. doi: 10.3389/fimmu.2018.02068. PMID: 30254642;
33. Shata MTM, Abdel-Hameed EA, Rouster SD, et al. HBV and HIV/HBV Infected Patients Have Distinct Immune Exhaustion and Apoptotic Serum Biomarker Profiles. Version 2 // Pathog Immun. – 2019. – № 4, Vol. 1. – P. 39-65. doi: 10.20411/pai.v4i1.267.
34. Sieg S, Smith D, Yildirim Z, Kaplan D. Fas ligand deficiency in HIV disease // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – № 94, Vol. 11. – P. 5860-5865. doi: 10.1073/pnas.94.11.5860.
35. Silvestris F, Cafforio P, Frassanito MA, et al. Overexpression of Fas antigen on T cells in advanced HIV-1 infection: differential ligation constantly induces apoptosis // AIDS. – 1996.– №10, Vol. 2. – P. 131-141. doi: 10.1097/00002030-199602000-00002.
36. Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system // Immunity. j.immuni. – 2009. – № 30, Vol. 2. – P. 180-192. doi:10.1016/ 2009.01.001.
37. Wang XZ, Chen XC, Chen YX. Overexpression of HBxAg in hepatocellular carcinoma and its relationship with Fas/FasL system // World J. Gastroenterol. 2003. – № 9, Vol. 12. – P. 2671–2675. doi: 10.3748/wjg.v9.i12.2671.
38. Wu NP, Li D, Bader A, et al. Effect of HIV-1 infection on apoptosis of CD4+ T lymphocytes mediated by Fas // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2003. – № 32, Vol 2. – P. 90-93.
39. Xu XN, Laffert B, Screaton GR, et al. Induction of Fas ligand expression by HIV involves the interaction of Nef with the T cell receptor zeta chain // J Exp Med. 1999. – № 189, Vol. 9. – P.1489-1496. doi: 10.1084/jem.189.9.1489.

Сведения об ответственном авторе:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, e-mail: adm@hniiem.ru