

41. Sun S., Tay S., Kjelleberg S.A. et al. Quorum sensing-regulated chitin metabolism provides grazing resistance to *Vibrio cholerae* biofilms. *ISME J.* 2015, 9 (8): 1812-1820.
42. Taira T., Ohnuma T., Yamagami T. et al. Antifungal activity of rye (*Secale cereale*) seed chitinases: the different binding manner of class I and class II chitinases to the fungal cell wall. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002, 66: 970-977.
43. Tamayo R., Patimalla B., Camilli A. Growth in biofilm induces a hyperinfectious phenotype in *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.* 2010, 78 (8): 3560-3569.
44. Tarsi R., Pruzzo C. Role of surface proteins in *Vibrio cholerae* attachment to chitin. *Appl. Env. Microbiol.* 1999, 3 (66): 1348-1351.
45. Tran H.T., Barnich N., Mizoguchi E. Potential role of chitinase and chitin-binding proteins in host-microbial interactions during the development of intestinal inflammation. *Histol Histopathol.* 2011, 11 (26): 1453-1464.
46. Varnum S. M., Webb-Robertson B. J., Moore R.J. et al. Proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteins from mice infected with *Francisella tularensis* ssp. *novicida*. *J. Proteome Res.* 2012, 7 (11): 3690-3703.
47. Watve S. S., Thomas J., Hammer B. K. CytR is global positive regulator of competence, type VI secretion, and chitinases in *Vibrio cholerae*. *PLoS One.* 2015, 10 (9): e0138834. eCollection 2015.
48. Yamamoto S., Izumiya H., Mitobe J. et al. Identification of a chitin-induced small RNA that regulates translation of the *tfoX* gene, encoding a positive regulator of natural competence in *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 2011, 8 (193): 1953-1965.

Поступила 25.05.16

Контактная информация: Дуванова Ольга Викторовна, к.б.н.,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (8863)240- 22-66

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

И.П.Балмасова^{1,2}, М.С.Аристанбекова^{2,3}, Е.С.Малова¹, Р.И.Сениашивили¹

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТА С

¹Российский университет дружбы народов, Москва, ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова; ³Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД

У больных, пораженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 20 — 30% случаев наблюдается коинфицирование вирусом гепатита С (ВГС), что связано с общностью путей передачи возбудителей. Основной причиной летальности коинфицированных пациентов является поражение печени. В связи с этим, особое значение приобретает анализ механизмов взаимного влияния ВИЧ и ВГС в условиях коинфицирования, которые можно рассматривать как с точки зрения прямого межмолекулярного взаимодействия двух вирусных возбудителей, так и с позиций их иммуноопосредованного эффекта. Негативное влияние ВИЧ на течение фиброзного процесса в печени при ВГС-инфекции связано со свойством этого вируса вызывать глубокие изменения в иммунной системе путем прямого повреждения CD4+ клеток, нарушения механизмов иммунологической памяти, подавления функций печеночных фракций ЕК и ЕКТ, а также с его способностью корешепторного взаимодействия с гепатоцитами и звездчатыми клетками, усиливающими прогрессирование фиброзных изменений и репликацию ВГС в печени. Установлено, что ВГС также влияет на репликацию ВИЧ, стимулирует инфицирование макрофагов этим вирусом. Все эти явления способствуют росту летальности при коинфицировании ВИЧ и ВГС.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 101—109

Ключевые слова: вирусные возбудители, ВИЧ, вирус гепатита С, коинфекция

MECHANISMS OF INTERACTION OF VIRAL CAUSATIVE AGENTS IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS C VIRUSES

¹Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, ²Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University; ³Saratov Regional Centre for Prophylaxis and Control of AIDS, Russia

In patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in 20 — 30% of cases co-infection with hepatitis C virus (HCV) is observed, that is associated with common routes of transmission for these causative agents. The main cause of lethal outcome for co-infected patients is liver damage. Thus, analysis of mechanisms of mutual influence of HIV and HCV under the conditions of co-infection gains special attention, that can be examined from both standpoints of direct intermolecular interaction of 2 viral causative agents, as well as from the position of their immune-mediated effect. Negative effect of HIV on the course of fibrosis process in liver during HCV infection is associated with the feature of this virus to cause deep alteration in the immune system by direct damage of CD4+ cells, disruption of mechanisms of immunological memory, suppression of functions of liver fraction of NK and NKT, as well as its ability of co-receptor interaction with hepatocytes and stellate cells, enhancing progress of fibrosis alterations and HCV replication in liver. HCV is also established to effect replication of HIV, stimulate infection of macrophages with this virus. All these events facilitate the rise in lethality during HIV and HCV co-infection.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 101—109

Key words: viral causative agents, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, co-infection

К настоящему времени 33,3 млн человек Земли поражены вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), около 20 — 30% из них инфицированы еще и вирусом гепатита С (ВГС) [18, 38].

Исследование коинфекции ВИЧ/ВГС показало, что возбудители в значительной мере влияют друг на друга. Введение в клиническую практику 20 лет назад высокоактивной антиретровирусной терапии значительно повлияло на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и вывело на первый план роль хронического гепатита С как наиболее частого коморбидного состояния и одну из главных причин прогрессирования заболевания в его наиболее тяжелую форму [15]. Медицинские работники столкнулись с фактом, что коинфекция ВИЧ/ВГС имеет не только более тяжелое течение, но и в значительной степени определяет летальность среди пациентов [39]. Оказалось, что ВИЧ-инфекция многократно (в 2 — 5 раз) увеличивает частоту перехода острого гепатита С в хроническую форму, способствует развитию цирроза печени, гепатоклеточной карциномы, декомпенсации печени вплоть до полной потери ее жизненно важных функций [40, 41].

С этой точки зрения расшифровка механизмов взаимодействия возбудителей при коинфекции ВИЧ/ВГС становится весьма актуальной.

Распространение и эпидемиология коинфекции ВИЧ/ВГС.

Заболевания печени — вторая по частоте причина летальности больных ВИЧ-инфекцией в Западных странах, а причиной поражения печени у таких больных чаще всего становится вирусный гепатит С. Так, в США 25% из 1,2 млн ВИЧ-инфицированных пациентов коинфицированы ВГС [13]. В Канаде коинфекция ВИЧ и ВГС развивается у 20 — 30% ВИЧ-инфицированных лиц, приводя к более тяжелому течению заболевания и росту летальности [19]. В

Европе и Азии доля ВГС-коинфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих инъекционные наркотические препараты, превышает 90% [13]. Доля коинфицированных пациентов среди этой когорты колебалась от 9,8% в Парагвае до 97% в Мексике. Среди стран с самым высоким уровнем коинфицирования в группе потребителей инъекционных наркотических средств оказались Китай, Россия, США — 67; 72,5 и 73,4%, соответственно [23]. В России, по разным оценкам, около 15% людей с ВИЧ имеют также и гепатит С [5].

Столь частое сочетание названных вирусных агентов связано, в первую очередь, с общностью путей их передачи. В настоящее время основной путь передачи как ВИЧ, так и ВГС — парентеральный, в связи с этим, особенно высокая степень поражения коинфекцией ВИЧ/ВГС наблюдается у потребителей наркотических инъекционных препаратов, у которых она достигает 90% [18].

На долю полового пути передачи ВГС приходится около 2 — 8%. Коинфекции, передаваемые половым путем, в частности, вызванные ВИЧ и ВГС, ассоциированы с атипичным и более тяжелым течением, чаще дают осложнения и неблагоприятные исходы, устойчивы к лечению, имеют худший прогноз [31].

Существует еще и вертикальный путь передачи ВГС от матери к плоду, который наблюдается в 2 — 5% случаев, риск такой передачи значительно возрастает, если мать коинфицирована ВИЧ [35]. К настоящему времени установлено, что риск перинатальной передачи ВГС от матерей с коинфекцией ВИЧ и ВГС повышается не меньше, чем в 3 раза, по сравнению с матерями, инфицированными только ВГС. Наличие гепатита С при этом не увеличивает риск передачи ВИЧ от матери к ребенку [2].

К факторам риска прогрессирования фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС относят преклонный возраст, злоупотребление алкоголем, вирусные коинфекции, переизбыток, инсулиноустойчивость, стеатоз печени [10, 32]. При коинфекции чаще возникают коморбидные состояния, включающие заболевания сердечно-сосудистой системы, поражения нервной системы, почек, остеопороз, переломы, диабет [35]. Что же касается хронического поражения печени, то в его развитии огромная роль при коинфицировании принадлежит генетическим особенностям пациента [18, 37, 42].

Однако главным фактором, определяющим прогрессирующий характер поражения печени у коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов, остается вирус иммунодефицита человека. Негативное влияние ВИЧ-инфекции на гепатит С проявляется в виде склонности к персистенции ВГС, устойчивости больных к терапии ВГС-инфекции интерфероном [18]. У коинфицированных пациентов вирусная нагрузка ВГС выше, чем при моноинфекции, но различий в генотипах ВГС между коинфицированными и моноинфицированными не отмечено [3]. Отмечено влияние падения числа CD4+ клеток на риск развития коинфекции, особенно при значениях ниже 500 клеток/мл [49, 50]. В то же время, влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции многими авторами оспаривается, хотя и есть сведения о том, что оно проявляется ростом ВИЧ-ассоциированной и не ВИЧ-ассоциированной летальности [21].

Молекулярные механизмы взаимодействия ВИЧ и ВГС в процессе коинфицирования.

ВИЧ и ВГС различаются как механизмами внутриклеточной репликации, так и клеточными мишенями воздействия. Если ВГС — гепатотропный вирус, то ВИЧ поражает клетки иммунной системы, такие как CD4+ Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги. Однако исследования последних лет, в том числе посвященные коинфицированию этими вирусами, значительно изменили такие абсолютизированные взгляды на клеточные мишени вирусного поражения. Было установлено, что ВГС реплицируется и за пределами печени [43], в том числе и в клетках иммунной системы, в то время как ВИЧ инфицирует как гепатоциты, так и звездчатые клетки печени, отвечающие за развитие фиброзных процессов [24].

В соответствии с этими данными взаимодействие ВИЧ и ВГС при коинфицировании можно рассматривать в двух аспектах — с точки зрения прямого межмолекулярного взаимодействия двух вирусных возбудителей и иммуноопосредованного взаимодействия, хотя очень часто между этими подходами довольно трудно провести четкую грань.

Геном ВИЧ кодирует три основных полипротеина: Gag, Pol и Env. Полипротеин Gag впоследствии расщепляется на белки, входящие в состав матриксного каркаса и нуклеокапсида, а Env дает начало gp120 и gp41. Полипротеин Pol является предшественником ферментов протеазы, обратной транскриптазы и интегразы. Кроме того, с геномом ВИЧ связаны регуляторные белки Tat и Rev, а также дополнительные белки Vif, Vpr, Vpu и Nef с регуляторными функциями [9].

Геном ВГС представлен одноцепочечной РНК, участвует в репликации ВГС, а также в процессах трансляции с последующим синтезом вирусных белков (3 структурных и 7 неструктурных), прикрепляясь к рибосомам. Основным структурным белком ВГС является белок С (белок кора), образующий во взаимодействии с вирусной РНК нуклеокапсид, имеющий массу регуляторных функций. Кроме того, структурными белками ВГС являются гликопротеиды оболочки — E1 и E2, которые отвечают за присоединение к тетраспанину (CD81) и ряду других рецепторов на гепатоцитах человека. Неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ВГС вовлечены в процессы репликации вирусного генома [44].

При коинфекции белки ВИЧ оказывают довольно выраженное влияние на ВГС. В частности, gp120 ВИЧ увеличивает ВГС репликацию CXCR4- или CCR5-зависимым путем, Rev увеличивает экспрессию гена ВГС через IRES сайт РНК, Tat активизирует ВГС репликацию через влияние на рост IP-10 [27], Nef стимулирует репликацию ВГС опосредованно, увеличивая образование активных кислородных радикалов [22, 33]. Vpr усиливает репликацию ВГС, повышая экспрессию определенных регуляторных молекул микроРНК (miR-122) [36].

Структурные и регуляторные компоненты ВГС, в свою очередь, тоже могут оказывать влияние на ВИЧ. Так, белки кора ограничивают транскрипцию ВИЧ-1 и модулируют вирусную репликацию через подавление накопления Tat белка, снижают активность региона LTR (откуда начинается транскрипция) ВИЧ-1 в присутствии высокого уровня ФНО α , взаимодействуют с Nef ВИЧ-1 и через сигнальные пути TRAFs (ФНО рецептор-активирующие факторы) усиливают репликацию ВИЧ-1 в макрофагах, индуцируют ВИЧ-1 реактивацию через ФНО α и ИЛ-6 [33]. Неструктурные белки ВГС (особенно

NS3/4A) активируют транскрипцию ВИЧ-1. Запуск транскрипции ВИЧ с участием NS3/4A происходит вследствие взаимодействия с Ури ВИЧ-1, так как Ури вызывает деградацию NS3/4A, при этом NS3, локализуемый в виде комплекса в цитоплазме клеток, высвобождается и перемещается в ядро, где происходит активация транскрипции ВИЧ [25, 45].

Иммуноопосредованные механизмы взаимодействия ВИЧ и ВГС в процессе коинфицирования.

Иммуноопосредованные механизмы взаимодействия ВИЧ и ВГС обеспечивают более высокий риск хронизации ВГС-инфекции и более высокий уровень РНК ВГС, что объясняется вызванным ВИЧ падением эффективности CD4 и CD8 Т-клеточного ответа на ВГС у коинфицированных пациентов, связанным, прежде всего, с нарушением механизмов формирования иммунологической памяти [28, 29].

Установлено, что уровень вирусной нагрузки ВГС у коинфицированных пациентов выше, он коррелирует с числом CD4+ клеток, но не играет роли в прогрессировании поражения печени, хотя и имеет значение для ответа на терапию пегилированным ИФН α и рибавирином [14].

Хотя иммуноопосредованное влияние ВГС на ВИЧ-инфекцию еще находится на стадии активного обсуждения, в литературе уже появились сведения, например, о том, что белки кора ВГС усиливают инфицирование макрофагов ВИЧ-1 [46], а также, что иммунологический ответ после антиретровирусной терапии усиливается при коинфицировании ВГС [48].

Оба возбудителя относятся к РНК-содержащим вирусам, а вирусная РНК распознается с помощью Toll-подобных рецепторов или с участием геликазы индуцибельного гена I ретиноидной кислоты (RIG-I) [51]. Эти взаимодействия приводят к активации сигнальных путей, запускающих в клетках синтез интерферонов I типа (ИФН α/β) и другие противовирусные эффекты, являющиеся первым проявлением врожденного иммунного ответа против внутриклеточных патогенов. С другой стороны, неструктурные белки ВГС (NS3/4, NS5A), гликопротеины его конверта (Е2 и др.) обладают способностью вызывать глубокие нарушения сигнальных путей интерферонов I типа [16]. Способностью негативно влиять на сигнальные пути интерферонов I типа, реализуемые через TLR7 и TLR8, обладают и белки ВИЧ-1 (в первую очередь, Tat) [52].

Одна из функций интерферонов I типа этих цитокинов — активация естественных киллеров в месте локализации вируса [6]. В печени доля естественных киллеров (ЕК) наиболее велика среди всех лимфоцитов и еще больше возрастает при вирусной персистенции. При коинфекции секреторные функции ЕК и ЕКТ как важнейших представителей врожденного иммунного ответа нарушаются [3, 4, 9, 18, 26].

Коинфекция ВИЧ/ВГС и иммунопатогенез поражения печени.

Развитие ВИЧ/ВГС коинфекции приводит к тяжелому поражению печени — прогрессирующему фиброгенезу. Фиброгенез — универсальный процесс, основу которого составляет избыточное отложение протеинов внеклеточного матрикса, в первую очередь, коллагенов, в тканях различных органов. Ключевой клеткой фиброзных изменений в печени служат звездчатые клетки (стеллатоциты), активация которых происходит, прежде всего, с участием клеток врожденного иммунитета (купферовских клеток, ЕК, ЕКТ) и реализуется в виде способности отвечать на воздействия цитокинов и различных

факторов роста продукцией коллагена [26]. Параллельно запускается повреждение клеток печени иммунологическими механизмами и развитие апоптотических изменений в печени под влиянием белков ВГС [4].

В прогрессировании фиброза в цирроз печени при коинфекции ВИЧ/ВГС большую роль играет падение числа CD4 Т-клеток [18]. Механизм, благодаря которому уменьшение числа CD4+ клеток запускает фиброз, объясняется снижением секреции ИФН γ (противофиброзный цитокин) CD8+ Т-клетками при падении числа CD4+. Дело в том, что одноцепочечная РНК ВИЧ активирует TLR лимфоцитов и дендритных клеток, приводит к поликлональной активации В-клеток, росту множественной экспрессии активационных маркеров CD4 и CD8, истощению пула CD4+ Т-клеток [20].

В освобождении организма от вирусных возбудителей ведущая роль принадлежит CD8+ Т-клеткам с их цитотоксической функцией [9]. При коинфекции исследователи отмечают «двойной» эффект ВИЧ-специфических CD8+ Т-лимфоцитов, которые накапливаются в печени коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов и высвобождают цитокины профиброзного действия. В результате возникает дисбаланс CD4 и CD8 клеточного ответа, а нарушение соотношения этих клеток коррелирует с модификацией цитокиновой сети (увеличение секреции профиброзного ТФР β и снижение противофиброзного ИФН γ) [30].

Кроме того, ВИЧ и ВГС индуцируют продукцию активных кислородных радикалов, которые активируют в клетках сигнальные системы с участием митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и таким образом усиливают секрецию ТФР β , супрессирующего иммунный ответ и обладающего профиброзным действием [34].

ВИЧ воздействует на гепатоциты и звездчатые клетки печени через рецепторы для gp120 — С-С хемокиновый рецептор 5 типа (CCR5) и С-Х-С хемокиновый рецептор 4 типа (CXCR4) [30]. Это запускает апоптоз гепатоцитов, секрецию гепатоцитами хемокина ИЛ-8, провоспалительный и профиброзный эффекты на звездчатые клетки печени и их направленную миграцию [12].

Белки ВГС, в частности, входящие в состав кора и NS3, также вносят свою лепту в развитие фиброза печени. Через Toll-подобные рецепторы 2 типа и интерлейкин-1 рецептор-ассоциированную киназу способствуют активной секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов звездчатыми клетками печени [30].

Недавние исследования позволили выяснить, что выраженное снижение числа CD4+ Т-клеток в лимфоидных органах желудочно-кишечного тракта способствует массивному проникновению микробов через поврежденный эпителий, а их продукты, в частности, ЛПС попадают в кровоток. ЛПС, в свою очередь, усиливает фиброзные изменения в печени через активацию купферовских клеток, что способствует нарастанию воспалительных процессов в печени, клеточному апоптозу и, в конечном итоге, фиброгенезу [11, 26].

Вносят свой вклад в развитие фиброза печени и естественные киллеры, и ЕКТ, дисрегуляция функции которых способствует профиброзным эффектам [1, 3, 4]. В частности, белок ВГС Е2, взаимодействующий с рецептором для этого вируса — молекулой CD81, нарушает функции других рецепторов ЕК через перекрестное взаимодействие, что приводит к подавлению цитотокси-

ческих свойств этих клеток и нарушению синтеза ими ИФН γ , препятствующего фиброзу. С другой стороны, ВИЧ, вызывая уменьшение числа и дисфункцию CD4 $^+$ Т-лимфоцитов, ограничивает функции ЕК и способствует фиброзу печени через регуляцию синтеза «нетипичных» цитокинов профиброзного действия, в первую очередь, ИЛ-13 [7, 8, 17, 47].

При высокой глобальной распространенности ВИЧ и ВГС оба возбудителя имеют общие пути передачи, что повышает возможность коинфицирования.

Несмотря на успехи современной антиретровирусной терапии, заболевания печени остаются одной из главных проблем и причин летальности у ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов.

Взаимодействие ВИЧ и ВГС при коинфицировании можно рассматривать как с точки зрения прямого межмолекулярного взаимодействия двух вирусных возбудителей, так и с позиций иммуноопосредованного взаимодействия. Оба возбудителя обладают способностью стимулировать репликацию друг друга, а иммунная дисфункция, вызванная ВИЧ, создает условия для прогрессирования фиброзных изменений в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балмасова И.П., Ющук Н.Д., Сафиуллина Н.Х., Малова Е.С., Федосеева Н.В. Иммунофенотип и генотип в патогенезе и лечении хронического гепатита С. Российский иммунологический журнал. 2014, 8 (17): 772-775.
2. Бикмухаметов Д.А. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: профилактика, диагностика, лечение. М., Фонд развития межсекторного социального партнерства, 2010.
3. Вышеславцева М.В., Балмасова И.П., Шестакова И.В. Иммунопатогенетические особенности коинфицирования вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. Здоровье населения и среда обитания. 2015, 2 (263): 36-38.
4. Малова Е.С., Ющук Н.Д., Балмасова И.П., Шмелева Е.В. CD56 $^+$ лимфоциты и иммунопатогенез хронического гепатита С. Иммунология. 2010, 31: 310-315.
5. Покровский В.И., Жебрун А.Б. (ред.). Вирусные гепатиты в Российской Федерации. 8 выпуск. Санкт-Петербург, НИИЭМ им. Пастера, 2011.
6. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М., Медицина — Здоровье, 2015.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2005, 8: 927-932.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Иммунные синапсы: от теории к клинической практике. Молекулярная медицина. 2008, 1: 14-22.
9. Ярилин А.А. Иммунология. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010.
10. Bailony M.R., Scherzer R., Huhn G. et al. Association of HIV infection, hepatitis C virus infection, and metabolic factors with liver stiffness measured by transient elastography. J. Infectious Diseases. 2013, 208: 1776-1783.
11. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nature Medicine. 2006, 12: 1365-1371.
12. Bruno R., Galastri S., Sacchi P. et al. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. Gut. 2010, 59: 513-520.
13. Chen J.Y., Feeney E.R., Chung R.T. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. Nature Rev. Gastroenterology Hepatology. 2014, 11: 362-371.
14. Corchado S., López-Cortés L.F., Rivero-Juárez A. et al. Liver fibrosis, host genetic and hepatitis C virus related parameters as predictive factors of response to therapy against hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. PLoS One. 2014, 9: e101760.
15. Coppola N., Martini S., Pisaturo M., Sagnelli C. et al. Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection. World J. Virology. 2015, 4: 1-12.
16. Gonzalez V.D., Landay A.L., Sandberg J.K. Innate immunity and chronic immune activation in HCV/HIV-1 co-infection. Clinical Immunology. 2010, 135: 12-25.
17. Glässner A., Eisenhardt M., Kokordelis P. et al. Impaired CD4 $^+$ T cell stimulation of NK cell

- anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *J. Hepatology*. 2013; 59: 427-433.
18. Hernandez M.D., Serman K.E. HIV/HCV coinfection natural history and disease progression, a review of the most recent literature. *Current Opinion HIV AIDS*. 2011, 6: 478-482.
 19. Hull M., Shafraan S., Tseng A. et al. CIHR Canadian HIV trials network co-infection and concurrent diseases core: Updated Canadian guidelines for the treatment of hepatitis C infection in HIV-hepatitis C coinfecting adults. *Canadian J. Infectious Diseases Medical Microbiology*. 2014, 25: 311-320.
 20. Herbeuval J.P., Grivel J.C., Boasso A. et al. CD4 T-cell death induced by infectious and non-infectious HIV-1: role of type 1 interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood*. 2005, 106: 3524-3531.
 21. Ingiliz P., Rockstroh J.K. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Current Opinion HIV AIDS*. 2015, 10: 303-308.
 22. Ivanov A.V., Bartosch B., Smirnova O.A. et al. HCV and oxidative stress in the liver. *Viruses*. 2013, 5: 439-469.
 23. Karageorgopoulos D.E., Allen J., Bhagani S. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a «special population»? *World J. Hepatology*. 2015, 7: 1936-1952.
 24. Kong L., Cardona Maya W., Moreno-Fernandez M.E. et al. Low-level HIV infection of hepatocytes. *Virology J*. 2012, 9: 157.
 25. Kang L., Luo Z., Li Y. et al. Association of Vpu with hepatitis C virus NS3/4A stimulates transcription of type 1 human immunodeficiency virus. *Virus Research*. 2012, 163: 74-81.
 26. Krizhanovsky V., Yon M., Dickens R.A. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008, 134: 657-667.
 27. Liberto M.C., Zicca E., Pavia G. et al. Virological mechanisms in the coinfection between HIV and HCV. *Mediators Inflammation*. 2015, 2015: 1-7.
 28. Loko M.A., Salmon D., Carrieri P. et al. The French national prospective cohort of patients coinfecting with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings 2006 — 2010. *BMC Infectious Diseases*. 2010, 10: 303.
 29. Lopez-Dieguez M., Montes M.L., Pascual-Pareja J.F. et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV/HCV coinfecting patients. *AIDS*. 2011, 25: 899-904.
 30. Lin W., Tsai W.L., Shao R.X. et al. Hepatitis C virus regulates transforming growth factor beta1 production through the generation of reactive oxygen species in a nuclear factor kappaB-dependent manner. *Gastroenterology*. 2010, 138: 2509-2518.
 31. Marschalkó M., Pónyai K., Kárpáti S. Sexually transmitted coinfections. *HIV coinfections. Orv Hetil*. 2015, 156: 4-9.
 32. Marcellin F., Roux P., Loko M.A. et al. High levels of alcohol consumption increase the risk of advanced hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients: a sex-based analysis using transient elastography at enrollment in the HEPAVIH ANRS CO13 cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2014, 59: 1190-1192.
 33. Ming-Ju H., Yih-Shou H., Tzy-Yen C., Hui-Ling C. Hepatitis C virus E2 protein induce reactive oxygen species (ROS)-related fibrogenesis in the HSC-T6 hepatic stellate cell line. *J. Cell Biochemistry*. 2011, 112: 233-243.
 34. Mastroianni C.M., Lichtner M., Mascia C. et al. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *International J. Molecular Sciences*. 2014, 15: 9184-9208.
 35. Operskalski E.A., Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Current HIV/AIDS Reports*. 2011, 8: 12-22.
 36. Peng M., Xiao X., He Y. et al. HIV Vpr protein upregulates microRNA-122 expression and stimulates hepatitis C virus replication. *J. General Virology*. 2015, 96: 2453-2463.
 37. Rohrbach J., Robinson N., Harcourt G. et al. Cellular immune responses to HCV core increase and HCV RNA levels decrease during successful antiretroviral therapy. *Gut*. 2010, 59: 1252-1258.
 38. Sherman K.E., Thomas D.L., Chung R.T. Human immunodeficiency virus and liver disease forum 2010: conference proceedings. *Hepatology*. 2011, 54: 2245-2253.
 39. Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D. et al. *AIDS*. 2010, 24: 1537-1548.
 40. Sagnelli C., Uberti-Foppa C., Galli L. *Brazilian J. Infectious Diseases*. 2014, 18: 164-169.
 41. Sagnelli C., Uberti-Foppa C., Pasquale G. et al. Factors influencing liver fibrosis and necroin-

- flammation in HIV/HCV coinfection and HCV mono-infection. *Infection*. 2013, 41: 959-967.
42. Sajadi M.M., Shakeri N., Talwani R., Redfield R.R. Hepatitis C infection in HIV-1 natural viral suppressors. *AIDS*. 2010, 24: 1689-1695.
 43. Sengupta S., Powell E., Kong L., Blackard J.T. Effects of HCV on basal and Tat-induced HIV LTR activation. *PLoS ONE*. 2013, 8: e64956.
 44. Sharma S.D. Hepatitis C virus: molecular biology and current therapeutic options. *Indian Journal Medical Research*. 2010, 131: 17-34.
 45. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Current Topics Microbiology Immunology*. 2013, 369: 1-15.
 46. Swaminathan G., Pascual D., Rival G. et al. Hepatitis C virus core protein enhances HIV-1 replication in human macrophages through TLR2, JNK, and MEK1/2-dependent upregulation of TNF- α and IL-6. *FEBS Letters*. 2014, 588: 3501-3510.
 47. Szereday L., Meggyes M., Halasz M. et al. Immunological changes in different patient populations with chronic hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterology*. 2016, 22: 4848-4859.
 48. Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L. et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J. Viral Hepatology*. 2013, 20: 715-724.
 49. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A. et al. Hepatitis C virus infections in the swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2012, 55: 1408-1416.
 50. Witt M.D., Seaberg E.C., Darilay A. et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clinical Infectious Diseases*. 2013, 57: 77-84.
 51. Yang D.R., Zhu H.Z. Hepatitis C virus and antiviral innate immunity: who wins at tug-of-war? *World J. Gastroenterology*. 2015, 21: 3786-3800.
 52. Yoon C.H., Kim S.Y., Byeon S.E. et al. p53-derived host restriction of HIV-1 replication by protein kinase R-mediated tat phosphorylation and inactivation. *J. Virology*. 2015, 89: 4262-4280.

Поступила 01.05.16

Контактная информация: Балмасова Ирина Петровна, д.м.н., проф.,
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Т.П.Оспельникова¹, Е.М.Носейкина², Л.А.Гайдерова³, Ф.И. Ершов¹

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹Федеральный НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва,
²Всероссийский НИЦ по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна,
Московская обл., ³НЦЭСМП, Москва

Интерфероны (ИФН) относятся к ключевым цитокинами врожденного и приобретенного иммунитета и играют важную роль в противовирусной и противоопухолевой защите. Вместе с тем, они обладают выраженным иммуномодулирующим, антипролиферативным и антифибротическим действием. В обзоре рассмотрена общая сравнительная характеристика ИФН I типа (α/β), ИФН II типа (γ) и ИФН III типа (λ) человека и нозологическая направленность созданных на их основе современных лекарственных средств. Представлены эпидемиологические показатели для основных социально-значимых заболеваний человека вирусной этиологии: гриппа и других ОРВИ, герпетической инфекции, хронических вирусных гепатитов В, С и D. Основное внимание уделено анализу