

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31>

СТРАТЕГИИ ИЗЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПРОБЛЕМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ

©М. Р. Бобкова

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Обзорная статья посвящена актуальной теме эрадикации и функционального излечения ВИЧ-инфекции. В статье очень кратко рассматриваются вопросы, касающиеся истории открытия, характеристик и происхождения основных резервуаров ВИЧ, возможные подходы к их ликвидации, примеры клинического излечения ВИЧ-инфекции и принципиальные направления разработки средств, способных производить направленное уничтожение клеточных резервуаров ВИЧ. Очерчен круг методологических подходов к измерению объема резервуаров, охарактеризованы их достоинства и недостатки. Описан порядок проведения клинических испытаний средств эрадикации ВИЧ, включающих период аналитического прерывания антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, антиретровирусная терапия, резервуар, эрадикация, функциональное излечение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 22–31, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31>.

Контакт: Бобкова Марина Ридовна, mrbobkova@mail.ru

HIV INFECTION CURE STRATEGIES: BASIC METHODOLOGICAL APPROACHES AND DIFFICULTIES OF THEIR IMPLEMENTATION

©Marina R. Bobkova

Ivanovsky Institute of Virology, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

The review article is devoted to the state-of-the-art of eradication and functional cure of HIV infection. The issues related to the history of the discovery, characteristics and origin of the main HIV reservoirs, possible approaches to their elimination, examples of the clinical cure of HIV infection and the principal directions of developing tools for targeted destruction of latently infected HIV cell reservoirs are discussed shortly. The circle of methodological approaches for measuring the reservoirs volume is outlined; their advantages and disadvantages are characterized. The procedure for HIV eradication agents' clinical trials, including the period of analytical interruption of antiretroviral therapy, is described.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, reservoir, eradication, functional cure

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Bobkova M.R. HIV infection cure strategies: basic methodological approaches and difficulties of their implementation // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 22–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31>.

Contact: Bobkova Marina Ridovna, mrbobkova@mail.ru

Антиретровирусная терапия (АРТ) произвела революцию в жизни людей, живущих с ВИЧ. Благодаря применению средств АРТ при условии высокой приверженности к лечению и отсутствия

побочных эффектов продолжительность жизни инфицированных людей теоретически может сравняться с таковой у людей, не инфицированных ВИЧ.

Тем не менее АРТ не способна полностью избавить организм человека от вируса, и лечение должно быть пожизненным: стоит его прекратить, и вирус восстанавливается в течение нескольких недель у всех зараженных индивидуумов даже после многих лет супрессивной терапии [1]. Применение высокочувствительных молекулярных методов позволило установить, что в отсутствие определяемого стандартными методами уровня вирусной нагрузки некоторое количество ВИЧ, исчисляемое единичными копиями РНК/мл, всегда присутствует даже у самых успешных пациентов, составляя основу так называемой «остаточной вирусемии» [2–4].

Объяснений этому могло быть два: либо вирус продолжает размножаться на низком уровне, вступая в циклы репликации в чувствительных клетках и заражая все новые и новые мишени, либо репликация отсутствует, однако ВИЧ сохраняется в нереплицируемой форме в неких резервуарах, откуда время от времени поступает в кровь. Поиск таких резервуаров и разработка методов их уничтожения составили и продолжают составлять значительную часть современных исследований ВИЧ-инфекции [5].

На ранних этапах этих исследований поиск был сосредоточен на попытках интенсификации АРТ, когда надежды возлагались на усиление ингибирования репликации ВИЧ путем повышения интенсивности лекарственного воздействия. С этой целью были апробированы несколько способов, включая повышение дозировки препаратов, увеличение их числа в схеме до четырех-пяти, применение новых экспериментальных препаратов и др. Такая стратегия приводила к некоторому дополнительному снижению вирусной нагрузки, однако оно было незначительным, и полного ингибирования добиться не удалось. Результаты интенсификации терапии склонили мнение исследователей в пользу мысли о существовании резервуаров [6].

К настоящему времени эта мысль оформилась в утверждение о существовании двух принципиально различающихся видов резервуаров — анатомических и клеточных [7].

Под анатомическими резервуарами (санктуариями) понимают ткани или анатомические зоны, в которых концентрация лекарственных препаратов может не достигать значений, достаточных для подавления размножения ВИЧ, в силу недостаточной тканевой проницаемости либо существования барьеров [8] (рис. 1).

Наиболее типичными и относительно хорошо изученными санктуариями являются лимфоузлы и центральная нервная система (ЦНС) [9].

В лимфоузлы с периферии поступают дендритные клетки, «нагруженные» вирусными частицами. В условиях пониженной проницаемости для препаратов АРТ, характерной для лимфоузлов, вирус может заражать наивные клетки, которые находятся в этой зоне. Кроме того, в этой же зоне, характеризующейся большой концентрацией

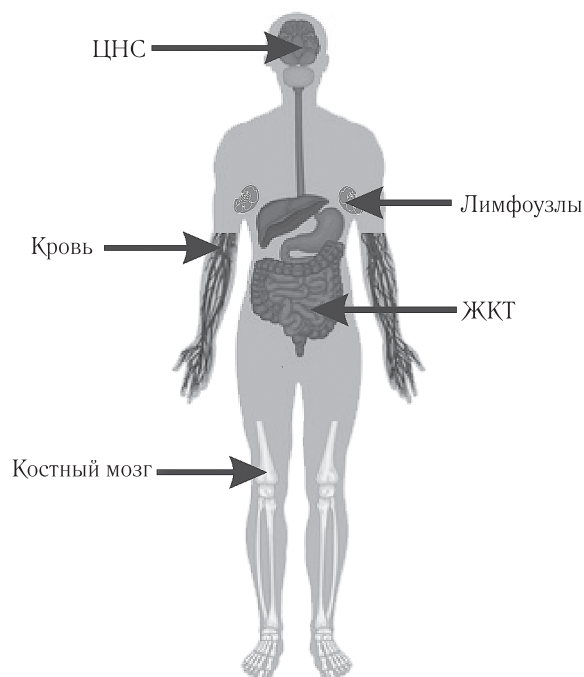


Рис. 1. Анатомические резервуары ВИЧ
Fig. 1. Anatomical reservoirs of HIV

иммунных клеток — мишеней для ВИЧ, вирус активно использует механизм заражения «клетка-клетка», когда вирусные частицы передаются через мембрану непосредственно в контакте клеток, не требуя взаимодействия с рецепторами. Такой способ передачи вируса приблизительно в 1000 раз эффективнее, чем заражение вируса клеток обычным способом. Наконец, здесь же присутствуют особые резидентные Т-клетки, которые никогда не покидают пределов лимфоузла и, став инфицированными, остаются недостижимыми для лекарственной терапии в течение всего срока своего существования (рис. 2).

В ЦНС основной преградой для проникновения лекарств является гематоэнцефалический барьер, который одновременно с этим препятствует попаданию в ткани мозга иммунных клеток, в том

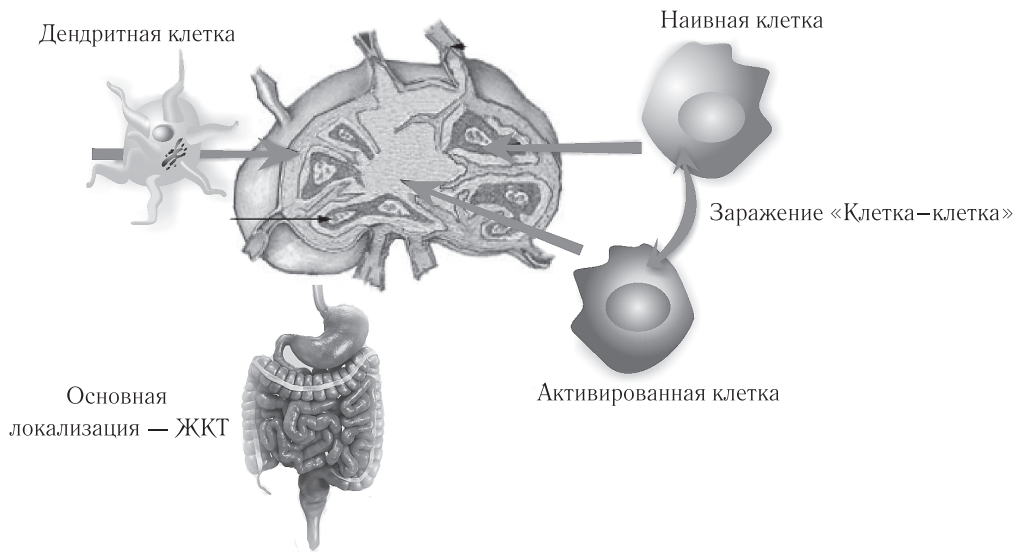


Рис. 2. Лимфоузлы: клетки — участники формирования клеточных резервуаров
Fig. 2. Lymph nodes: cells involved in the formation of cell reservoirs

числе цитотоксических, делая ЦНС иммунопривилегированной зоной (рис. 3).

Дополнительным осложнением становится присутствие в ЦНС как минимум двух видов клеток, способных стать мишенями для ВИЧ — макрофагов и микроглии и составить часть так называемого клеточного резервуара.

живая микроокружение и синхронизируя деятельность нервных и иммунных клеток путем секреции молекул-нейротрансмиттеров, однако в случае встречи с патогеном немедленно превращаются в типичные антигенпрезентирующие клетки, приобретая весь набор активационных маркеров и становясь, таким образом, мишенью для ВИЧ (рис. 4).

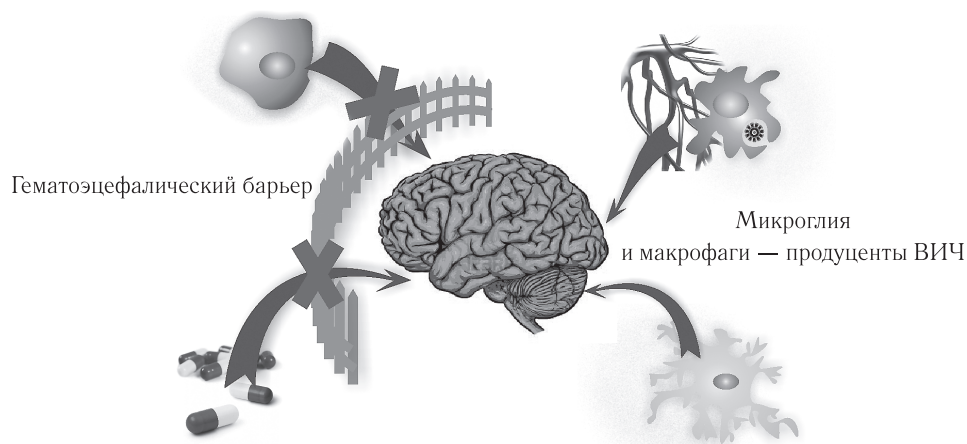


Рис. 3. Центральная нервная система — основной санктуарий ВИЧ
Fig. 3. The Central nervous system is the main sanctuary of HIV

Именно микроглиальные клетки считаются наиболее важной частью клеточного резервуара ВИЧ. Если макрофаги, сформировавшись из стволовых клеток, в течение своей жизни мигрируют и, оказавшись на территории ЦНС, могут ее рано или поздно покинуть, то микроглиальные клетки «заселяют» ЦНС на ранних этапах эмбрионального развития и остаются там навсегда. В регулярном порядке эти клетки выполняют роль «организаторов домашнего хозяйства» (housekeeping), поддер-

живая микроокружение и синхронизируя деятельность нервных и иммунных клеток путем секреции молекул-нейротрансмиттеров, однако в случае встречи с патогеном немедленно превращаются в типичные антигенпрезентирующие клетки, приобретая весь набор активационных маркеров и становясь, таким образом, мишенью для ВИЧ (рис. 4).

Микроглия — «чемпион» по продолжительности жизни и может существовать в течение всей жизни человека. Если принять во внимание тот факт, что разрушительное действие ВИЧ в макрофагах и микроглии выражено не так сильно, как в хелперах, легко понять, что инфицированные микроглиальные клетки на роль долгоживущего резервуара подходят как нельзя лучше.

Формирование клеточных резервуаров остается понятным не до конца, но лидирующая концепция

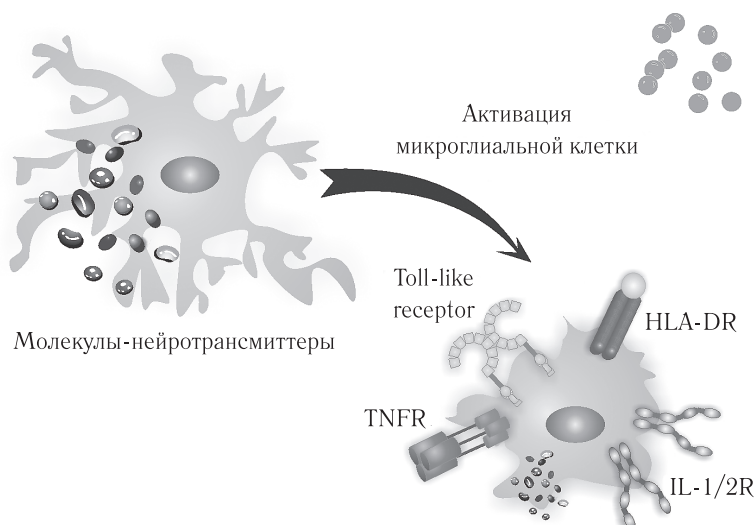


Рис. 4. Микроглиальные клетки — главный клеточный резервуар ВИЧ
Fig. 4. Microglial cells — the main cell reservoir of HIV

представляет себе этот феномен следующим образом [10]. Активированные Т-клетки, включая хелперные CD4+, после завершения выполнения своей основной функции переходят в большинстве к стадии апоптоза, и лишь небольшая их часть не погибает, а составляет основу будущего пула клеток памяти. Эти клетки характеризуются пониженным уровнем внутриклеточной активности, в них почти не происходят процессы транскрипции и трансляции, поэтому такое состояние клетки принято называть «покоящимся».

Если в момент перехода активированной клетки в «покоящееся» состояние произойдет событие заражения ВИЧ, может создаться ситуация, когда геном ВИЧ уже будет встроен в хромосому, но последующие этапы репликации вируса будут блокированы, поэтому лекарственная терапия в отношении таких клеток неэффективна, поскольку такая клетка не производит антигенов ВИЧ, она одновременно с АРТ становится неуязвимой и для иммунной системы (рис. 5).

Такую клетку, содержащую провирусную ДНК ВИЧ, но не производящую вирусного потомства, называют латентно инфицированной, и именно такие клетки, как выяснилось, составляют большую часть резервуара ВИЧ [11].

Особенностью клеток памяти является их способность к размножению простым митотическим делением, благодаря чему пул клеток памяти поддерживается в течение всей жизни человека. Время от времени латентно инфицированные клетки реактивируются под действием самых разных причин: химического воздействия, облучения ультрафиолетовыми или рентгеновскими лучами, нали-

чие инфекционных процессов в организме — и переходят в активное состояние, сопровождающееся продукцией вирусных частиц ВИЧ; именно они поддерживают «остаточную вирусемию».

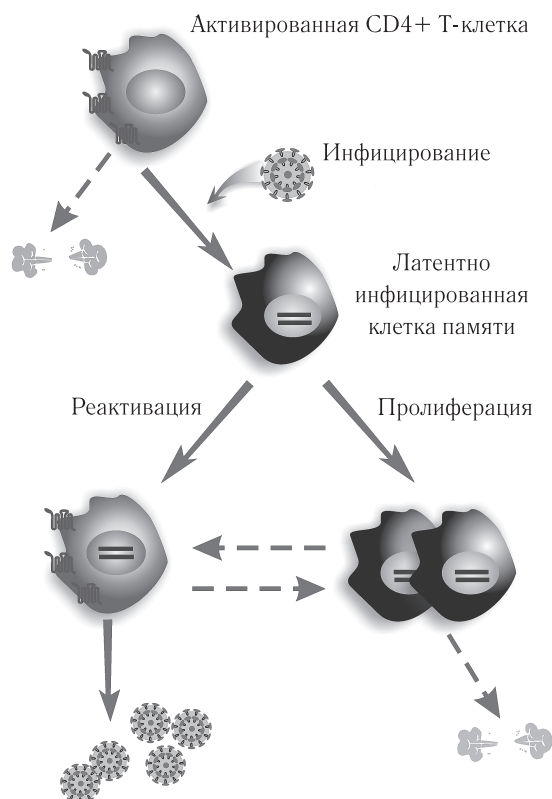


Рис. 5. Механизм формирования Т-клеточных резервуаров
Fig. 5. Mechanism of formation of T-cell reservoirs

Итак, интеграция генома ВИЧ в долгоживущие покоящиеся клетки — латентность ВИЧ — является главным барьером для лечения. Современные исследования преодоления этого барьера сосре-

точены на двух направлениях — эрадикации и функционального излечения [10, 12–14] (рис. 6).

Эрадикация ВИЧ (стерилизующее излечение) предполагает полную ликвидацию всей популяции вируса в организме инфицированного человека,

Примеров полной эрадикации ВИЧ в организме человека пока очень немного, и все они связаны с применением трансплантации стволовых клеток, имеющих генетический дефект — делецию в гене CCR5, кодирующем корецептор, обеспечивающий



Рис. 6. Стратегии уничтожения резервуаров ВИЧ

Fig. 6. Strategies for destroying HIV reservoirs

включая РНК вирусных частиц и провирусную ДНК в клетках. Функциональное излечение допускает незначительное присутствие ВИЧ в организме (например, несколько копий РНК/мл крови), при этом предполагается, что после специального краткосрочного терапевтического воздействия

проникновение вируса в клетку. У гомозигот по этой делеции ($\Delta 32$ CCR5) образующийся корецептор не может контактировать с вирусным белком gp120, в результате чего заражение становится невозможным; такие люди практически не подвержены риску инфицирования ВИЧ (рис. 7).

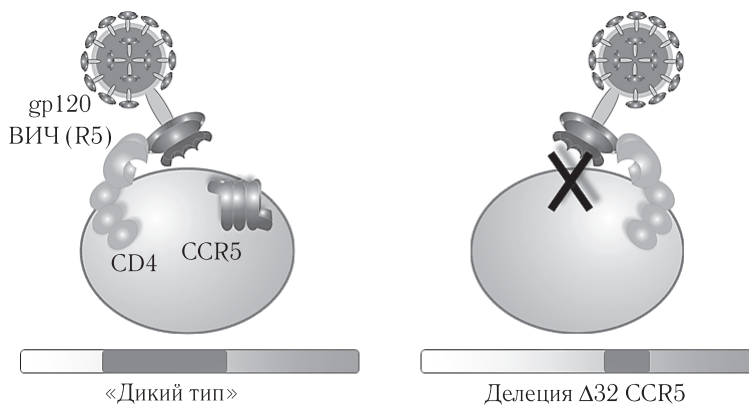


Рис. 7. Стволовые клетки $\Delta 32$ CCR5

Fig. 7. Stem cells $\Delta 32$ CCR5

иммунная система полностью восстанавливается, а лечение в течение последующей жизни уже не нужно. Практически все разрабатываемые в настоящее время подходы к уничтожению резервуаров включают обе стратегии, и разделить их довольно трудно.

Первый случай трансплантации стволовых клеток $\Delta 32$ произошел в 2007 г. [15] в Берлине, когда пациенту, в течение многих лет получавшему АРТ, понадобилось лечение острого миелогенного лейкоза, не поддававшегося стандартным схемам химиотерапии. Состояние пациента не допускало

продолжения применения АРТ, поэтому ему последовательно провели полное облучение организма (для уничтожения собственных иммунных клеток), трансплантацию и обширный курс химиотерапии. После этого тяжелого лечения через год потребовалась повторное переливание стволовых клеток от того же донора, и с тех пор у «берлинского пациента», излечившегося от лейкоза, не находят следов присутствия ВИЧ в организме [16].

В 2019 г. было объявлено еще о двух случаях успешной эрадикации ВИЧ, достигнутой у пациентов в Лондоне [17] и Дюссельдорфе. Эти случаи были связаны с хондринской лимфомой и сопровождалась лишь частичным курсом химиотерапии, однако результат применения такого «щадящего» подхода также оказался положительным.

Инициатива трансплантации $\Delta 32$ стволовых клеток в настоящее время поддержана международным проектом IciStem (<https://www.icistem.org/>), в рамках которого создается банк стволовых клеток — как $\Delta 32$, так и клеток «дикого» и гетерозиготных вариантов. В 2019 г. было осуществлено 39 процедур пересадки клеток у пациентов, оказавшихся в сходной с «берлинским», «лондонским» и «дюссельдорфским» пациентами ситуации, результатов следует ожидать через несколько месяцев.

Описанный подход, очевидно, нельзя будет применить для излечения всех ВИЧ-инфицированных людей. Ситуации, в которых он был использован, связаны были со спасением только очень тяжелых пациентов; процедуры трансплантации требуют тщательного подбора стволовых клеток, которые должны соответствовать всем критериям совместимости и которых нельзя будет подобрать для всех. Тем не менее важность этого достижения трудно переоценить, поскольку он продемонстрировал мировому научному сообществу принципиальную возможность полного уничтожения ВИЧ в организме человека, а это дает надежду на дальнейший успех.

Одна из испытываемых стратегий включает в себя генно-терапевтические манипуляции, приводящие к «вырезанию» части гена CCR5 и превращению обычных клеток в клетки, аналогичные трансплантированным $\Delta 32$ [13]. Такие исследования уже проводятся в лабораториях, а в 2019 г. пришли даже сообщения о манипуляциях над человеческими эмбрионами [18, 19], неоднозначно воспринятые мировым научным сообществом.

Другие стратегии рассматривают несколько терапевтических подходов для контроля или ликви-

дации клеточного резервуара ВИЧ [20]. Направлений здесь несколько: максимально раннее начало лечения [21], полное уничтожение всех клеток, несущих провирусную ДНК ВИЧ, ограничение транскрипции в латентно инфицированных клетках [22] и др. [23]. Одно из наиболее перспективных направлений получило название «kick-and-kill» и заключается в том, чтобы индуцировать (активировать) все латентные клетки для того, чтобы превратить их в мишени АРТ [24, 25].

Более детально, небольшие молекулы, которые активируют транскрипцию ВИЧ, будут использоваться для форсирования реактивации латентного ВИЧ в CD4+ Т-клетках памяти под прикрытием АРТ. Впоследствии реактивация экспрессии ВИЧ будет вызывать цитопатические эффекты, иммунный клиренс и гибель всех инфицированных клеток, включая латентно инфицированные клетки, тогда как неинфицированные клетки будут защищены АРТ.

Одна из сложностей такого подхода заключается в том, что активация клеток должна быть сугубо избирательной, ведь неспецифическая активация всех клеток памяти неминуемо приведет к их апоптозу, развитию системного воспаления и гибели иммунной системы.

На пути реализации этой идеи есть проблемы, связанные с отсутствием возможности одновременно реактивировать все без исключения латентные клетки — а ведь именно в этом заключается смысл процедуры. Многие из неактивированных провирусов могут оказаться вполне компетентны в отношении репликации, а скрытый резервуар может быть многократно больше, чем предполагалось ранее. Кроме того, пока отсутствуют доказательства того, что лимфоциты, в которых ВИЧ реактивируется, полностью удаляются из латентного пула.

Альтернативная стратегия получила условное наименование «block-and-lock» и, как можно догадаться, преследует прямо противоположные цели, а именно полное подавление транскрипции провирусных ДНК во всех содержащих ее клетках. Основными мишенями будущих терапевтических агентов пока видятся белки — участники инициации транскрипции (Tat и его клеточные помощники HSP90 и NF- κ B), а также клеточные белки, ассоциированные с процессом интеграции провируса. Существенных достижений на этом направлении пока не достигнуто, однако перспективность его очевидна.

В связи с разработками указанных выше проблем возникла еще одна, связанная с методологией оценки объема резервуаров, поскольку для слежения за эффектом стерилизующей терапии необходим инструмент количественного анализа. Истинным резервуаром считаются клетки, содержащие в своем составе так называемые репликативно-компетентные провирусы и способные дать после реактивации полноценное вирусное потомство. Для измерения этого показателя применяются две группы методов — культуральные и молекулярные [26].

Культуральные методы обычно включают в себя процедуры выделения пула клеток памяти, их культивирование и последующую активацию с применением самых разнообразных агентов; после этого производится оценка количества продуцируемых вирусных частиц и расчет числа клеток, которые их произвели [27] (рис. 8). Такие методы, как правило, существенно занижают число репликативно-компетентных клеток по причине того, что активация носит неспецифический характер, а эффективность активации недостаточна для того, чтобы индуцировать транскрипцию во всех таких клетках.

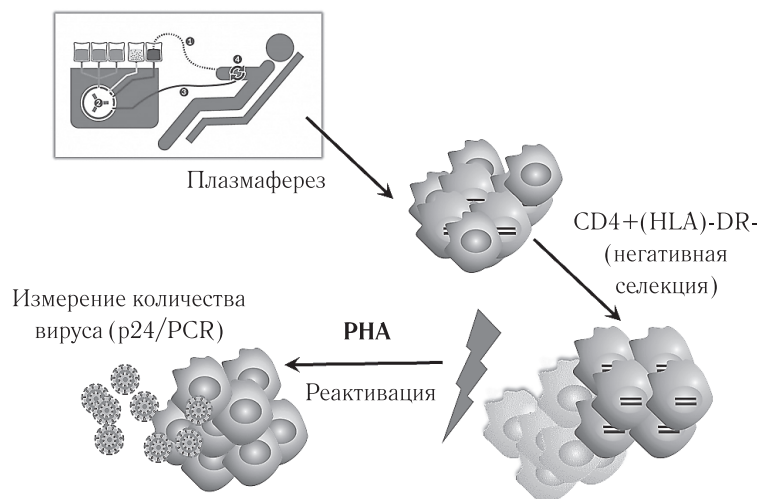


Рис. 8. Алгоритм исследования резервуаров ВИЧ с применением культуральных методов
Fig. 8. The algorithm of the study of HIV reservoirs with the use of cultural methods

Молекулярные методы обладают прямо противоположным недостатком, поскольку не могут оценить компетентность клеток в отношении репликации, вместо этого измеряя количество общей ДНК либо внутриклеточную фракцию индуцированной РНК [28], что также не полностью отражает события, происходящие в клетках, и не учитывает состояния и наличия дефектов провируса.

Проблему выявления только интегрированных форм ДНК ВИЧ до некоторой степени можно преодолеть, используя усовершенствованный вариант

qPCR — так называемый Alu-gag PCR (<http://bite-sizebio.com/proafile/alexchen/>). Принцип его работы основан на использовании Alu-последовательностей — коротких повторяющихся фрагментов, которые во множестве встречаются в составе хромосомной ДНК человека и составляют от 6 до 13% генома. Таким образом, в какой бы участок хромосомы не встроился провирус ВИЧ, рядом с ним обязательно окажется Alu-последовательность, при этом провирусная последовательность всегда ограничена двумя LTR, и это определяет всю последующую логику исследования.

Процедура ПЦР включает два раунда (nested PCR); в первом раунде применяется пара праймеров, один из которых распознает хромосомный Alu-повтор, а другой — участок гена gag ВИЧ (рис. 9). Во втором раунде работают праймеры к последовательностям R и U5, фланкирующим LTR, благодаря чему конечный продукт содержит только интегрированные вирусные последовательности, что и регистрирует результат real-time ПЦР на последнем этапе анализа.

Другая, не менее серьезная проблема связана с тем, что среди вирусных частиц, образующихся в ходе размножения ВИЧ, находится заметное число дефектных вирусов. Они несут в себе поврежденный геном (большие делеции или вставки, гипермутации, сдвиг рамки считывания), который механически может быть включен в состав хромосомы в ходе интеграции, однако дать потомство уже не в состоянии. Метод Alu-PCR позволяет отличить интегрированные формы ДНК ВИЧ от неинтегрированных, но «дефектные» геномы

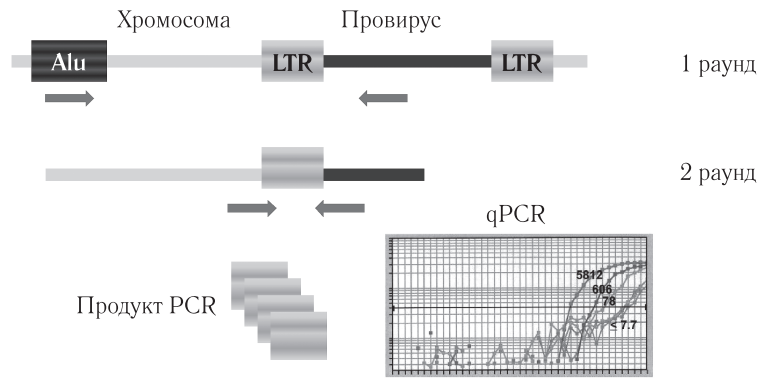


Рис. 9. Alu-PCR для количественной оценки интегрированных форм ДНК ВИЧ
Fig. 9. Alu-PCR for quantifying integrated forms of HIV DNA

тоже не учитывает, и именно поэтому результаты, полученные молекулярными методами, обычно сильно завышены по отношению к истинному объему резервуара [29].

Точного метода измерения клеточных резервуаров на данный момент не существует, и разница между результатами, полученными с применением двух подходов, составляет два-три порядка [30, 31]. В разработке находятся комбинированные подходы, и постепенно, по-видимому, удастся прийти к объективному методу, который позволит сравнивать между собой результаты разных исследований, но пока в каждом из таких исследований авторы чаще всего разрабатывают собственный метод, который считают наиболее точным и который позволяет им наблюдать за изменениями объема резервуаров ВИЧ в динамике. Дополнительную сложность в таких разработках создает тот факт, что на объем резервуаров влияют многие обстоятельства индивидуального характера, такие как особенности иммунного ответа, определяемые



Рис. 10. Факторы, влияющие на объем резервуаров ВИЧ
Fig. 10. Alu-PCR for quantifying integrated forms of HIV DNA генетическими факторами, наличие коинфекций, схема лечения и многое другое (рис. 10).

Клинические исследования терапевтических агентов, направленных на функциональное излечение ВИЧ-инфекции, обычно включают в себя этап так называемого «аналитического прерывания» [2, 32] (рис. 11). К испытаниям привлекаются только паци-

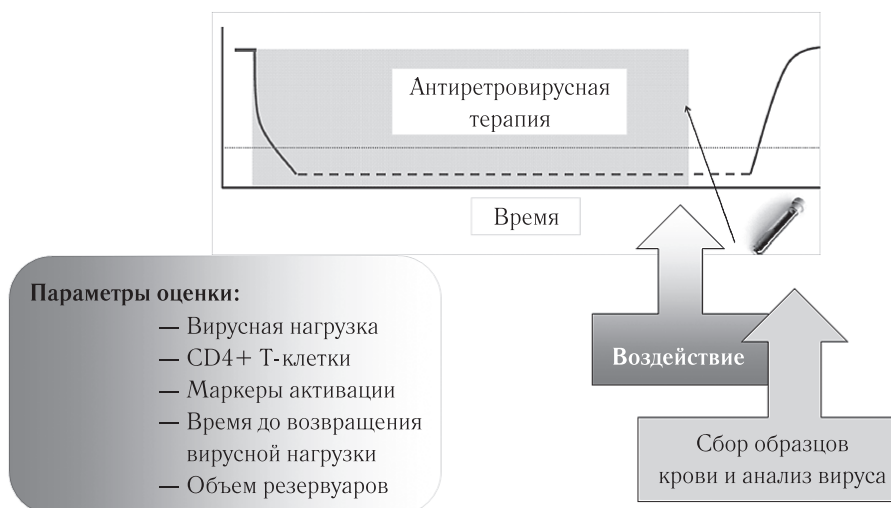


Рис. 11. «Аналитическое прерывание» терапии ВИЧ-инфекции
Fig. 11. «Analytical interruption of the» therapy of HIV infection

енты, в течение нескольких лет демонстрирующие успех АРТ. После применения направленного воздействия пациентам отменяют АРТ и производят наблюдение, измеряя показатели вирусной нагрузки, числа Т-клеток, маркеров активации иммунных клеток, а также объема резервуаров и времени до возвращения вирусной нагрузки [33]. Этот последний показатель может сильно варьировать между пациентами, и хотя пока еще не отмечено ни одного слу-

чая, когда нагрузка не возвращалась, некоторые виды терапевтических агентов уже показали существенное уменьшение объема резервуаров [34], что дает основания надеяться на успех этих подходов в будущем и стратегии эрадикации ВИЧ в целом.

* * *

Исследование выполнено с привлечением средств гранта Российского научного фонда (проект №15-15-00050-П).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barton K., Winckelmann A., Palmer S. HIV-1 Reservoirs During Suppressive Therapy // *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24. No. 5. P. 345–355.
- Doyle T., Geretti A. M. Low-level viraemia on HAART: significance and management // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 25. No. 1. P. 17–25.
- Sarmati L., D'Ettorre G., Parisi S.G. et al. HIV Replication at Low Copy Number and its Correlation with the HIV Reservoir: A Clinical Perspective // *Curr. HIV Res.* 2015. Vol. 13. No. 3. P. 250–257.
- Spivak A.M., Planelles V. HIV-1 Eradication: Early Trials (and Tribulations) // *Trends Mol. Med.* 2016. Vol. 22. No. 1. P. 10–27.
- Trono D., Van Lint C., Rouzioux C. et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals // *Science.* 2010. Vol. 329. No. 5988. P. 174–180.
- Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015. Vol. 31. No. 1. P. 25–35.
- Pham H.T., Mesplede T. The latest evidence for possible HIV-1 curative strategies // *Drugs Context.* 2018. Vol. 7. P. 212522.
- Costiniuk C.T., Jenabian M.A. HIV reservoir dynamics in the face of highly active antiretroviral therapy // *AIDS Patient Care STDS.* 2015. Vol. 29, No. 2. P. 55–68.
- Rose R., Nolan D.J., Maidji E. et al. Eradication of HIV from Tissue Reservoirs: Challenges for the Cure // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018. Vol. 34, No. 1. P. 3–8.
- Castro-Gonzalez S., Colomer-Lluch M., Serra-Moreno R. Barriers for HIV Cure: The Latent Reservoir // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018. Vol. 34. No. 9. P. 739–759.
- Romani B., Allahbakhshi E. Underlying mechanisms of HIV-1 latency // *Virus Genes.* 2017. Vol. 53. No. 3. P. 329–339.
- Van Marle G., Church D. L., van der Meer F. et al. Combating the HIV reservoirs // *Biotechnol Genet Eng. Rev.* 2018. Vol. 34. No. 1. P. 76–89.
- Deeks S.G., Lewin S.R., Ross A.L. et al. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016 // *Nat. Med.* 2016. Vol. 22. No. 8. P. 839–850.
- Kimata J.T., Rice A.P., Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir // *Curr. Opin. Immunol.* 2016. Vol. 42. P. 65–70.
- Allers K., Hutter G., Hofmann J. et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation // *Blood.* 2011. Vol. 117. No. 10. P. 2791–2799.
- Yukl S.A., Boritz E., Busch M. et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9. No. 5. pp. e1003347.
- Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E. et al. HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation // *Nature.* 2019. Vol. 568. No. 7751. P. 244–248.
- Wang H., Yang H. Gene-edited babies: What went wrong and what could go wrong // *PLoS Biol.* 2019. Vol. 17. No. 4. P. e3000224.
- Li J.R., Walker S., Nie J.B. et al. Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance // *J. Zhejiang Univ Sci. B.* 2019. Vol. 20. No. 1. P. 32–38.
- Jean M.J., Fiches G., Hayashi T. et al. Current Strategies for Elimination of HIV-1 Latent Reservoirs Using Chemical Compounds Targeting Host and Viral Factors // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019. Vol. 35. No. 1. P. 1–24.
- Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L. et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9. No. 3. P. e1003211.
- Darcis G., Van Driessche B., Van Lint C. HIV Latency: Should We Shock or Lock? // *Trends Immunol.* 2017. Vol.38. No. 3. P. 217–228.
- Perreau M., Banga R., Pantaleo G. Targeted Immune Interventions for an HIV-1 Cure // *Trends Mol. Med.* 2017. Vol. 23. No. 10. P. 945–961.
- Delagrèverie H.M., Delaugerre C., Lewin S.R. et al. Ongoing Clinical Trials of Human Immunodeficiency Virus Latency-Reversing and Immunomodulatory Agents // *Open Forum Infect. Dis.* 2016. Vol. 3. No. 4. P. ofw189.

25. Margolis D.M., Garcia J.V., Hazuda D.J. et al. Latency reversal and viral clearance to cure HIV-1 // *Science*. 2016. Vol. 353. No. 6297. P. aaf6517.
26. Barton K.M., Palmer S.E. How to Define the Latent Reservoir: Tools of the Trade // *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2016. Vol. 13. No. 2. P. 77–84.
27. Siliciano J.D., Siliciano R.F. Enhanced culture assay for detection and quantitation of latently infected, resting CD4+ T-cells carrying replication-competent virus in HIV-1-infected individuals // *Methods Mol. Biol*. 2005. Vol. 304. P. 3–15.
28. Kiselina M., Pasternak A.O., De Spiegelaere W. et al. Comparison of droplet digital PCR and seminested real-time PCR for quantification of cell-associated HIV-1 RNA // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 1. P. e85999.
29. Rouzioux C., Avettand-Fenoel V. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15. No. 1. P. 30.
30. Sharaf R.R., Li J.Z. The Alphabet Soup of HIV Reservoir Markers // *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2017. Vol. 14. No. 2. P. 72–81.
31. Hodel F., Patxot M., Snaka T. et al. HIV-1 latent reservoir: size matters // *Future Virol*. 2016. Vol. 11. No. 12. P. 785–794.
32. Cromer D., Pinkevych M., Rasmussen T.A. et al. Modeling of Antilatency Treatment in HIV: What Is the Optimal Duration of Antiretroviral Therapy-Free HIV Remission? // *J. Virol*. 2017. Vol. 91. No. 24.
33. Li J.Z., Etemad B., Ahmed H. et al. The size of the expressed HIV reservoir predicts timing of viral rebound after treatment interruption // *AIDS*. 2016. Vol. 30. No. 3. P. 343–353.
34. Salantes D.B., Zheng Y., Mampe F. et al. HIV-1 latent reservoir size and diversity are stable following brief treatment interruption // *J. Clin. Invest*. 2018. Vol. 128. No 7. P. 3102–3115.

Поступила в редакцию: Received by the Editor: 23.11.2019 г.

Сведения об авторе:

Бобкова Марина Ридовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией вирусов лейкозов Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; e-mail: mrbobkova@mail.ru.