

Г.О. Ревенко, В.В. Маврутенков

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ В-ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

Мета роботи – на підставі літературних відомостей проаналізувати порушення функції В-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції.

ВІЛ спричинює хронічну інфекцію, що не знищується імунним захистом організму. Крім прогресуючого зниження та дисфункції CD4⁺ Т-клітин, ВІЛ-інфекція призводить до інтенсивних фенотипічних і функціональних порушень у пулі В-лімфоцитів. Хоча В-клітини не є основною мішенню для ВІЛ, є достатня кількість досліджень, що свідчать про суттєві порушення саме у субпопуляції В-лімфоцитів.

Висновки. Крім явної лімфопенії, що обумовлена CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, відбуваються функціональні порушення, насамперед, у популяції В-клітин, а саме: гіпергаммаглобулінемія, поліклональна аномальна активація В-клітин, збільшення незрілих/перехідних В-лімфоцитів, індукція термінального диференціювання В-клітин, підвищення рівнів автоантитіл, патологічна схильність до апоптозу, збільшення частоти В-клітинних злоякісних пухлин, а також, що досить важливо, низька гуморальна імунна відповідь на вакцинні антигени. Враховуючи останній аспект, необхідно буде спрямувати зусилля на вдосконалення імунoproфілактики ВІЛ-інфікованих осіб, що зменшить ризик виникнення «вакцинокерованих» інфекційних захворювань. Також з ВІЛ-інфекцією асоційовано зменшення CD27 В-клітин пам'яті, що, можливо, не буде нівелюватись навіть при ранньому призначенні антиретровірусної терапії. І клітинний, і гуморальний імунітет не в змозі контролювати цю інфекцію, що призводить до суттєвого виснаження функції лімфоцитів та збільшує сприйнятливості до опортуністичних інфекцій. Більш глибоке розуміння патогенних механізмів дисфункції В-лімфоцитів зможе потенційно привести до нових стратегій щодо лікування, створення профілактичної вакцини. У даному огляді представлені механізми, що беруть участь у порушенні функції В-клітин при ВІЛ-інфекції, які менш за все вивчені в імунopatогенезі ВІЛ-інфекції.

Ключові слова: ВІЛ, В-клітини, лімфоцити, лімфопенія, імунopatогенез, апоптоз, АРТ, вакцинація.

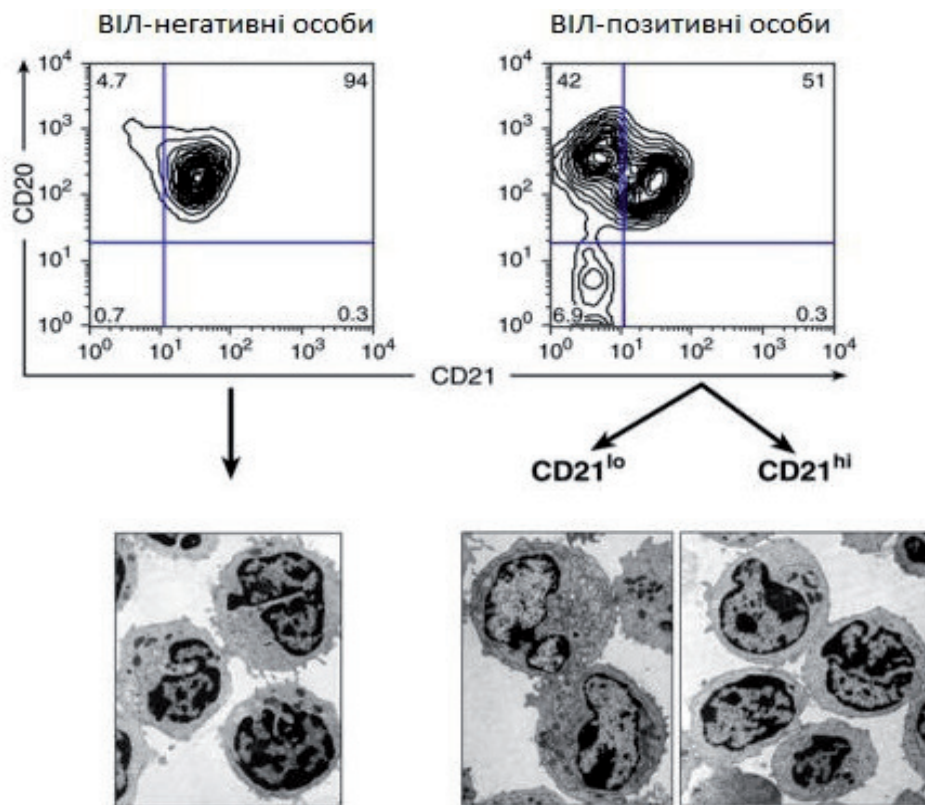
При ВІЛ-інфекції відбувається постійна вірусна реплікація, активація імунної системи, зниження числа CD4⁺ Т-клітин, а також прогресування хвороби в інфікованих осіб, що не отримують антиретровірусну терапію (АРТ). Незважаючи на те, що CD4⁺ Т-лімфоцити є основною мішенню для ВІЛ з точки зору як прямих, так і опосередкованих наслідків вірусної реплікації, спостерігається різний ступінь порушень практично в усіх популяціях лімфоцитів. Хоча В-клітини не є мішенню для ВІЛ, є достатня кількість досліджень, що свідчать про суттєві порушення у субпопуляції В-лімфоцитів. Крім явної лімфопенії, що обумовлена CD4⁺ Т-лімфоцитопенією, відбуваються функціональні порушення, насамперед, у популяції В-клітин. Численні спостереження дозволили виявити, що у ВІЛ-інфікованих має місце істотна поліклональна гіпергаммаглобулінемія, що пов'язана з незвичайною гіперактивністю В-клітин, аутоімунними маніфестаціями, але супроводжується низькою гуморальною відповіддю на специфічний антиген та зниженням сприйнятливості до імунізації як *in vivo*, так і *in vitro* [1-10]. Ці дослідження були дуже важливі для створення концепції, що ВІЛ-інфекція супроводжується порушенням функції В-клітин незважаючи на інтенсивну поліклональну активацію В-клітин.

До початку епохи АРТ розуміння механізмів участі В-клітин у патогенезі ВІЛ-інфекції було важким внаслідок відсутності адекватного контролю за ВІЛ-інфікованими особами. Крім того, цей процес дуже важко відтворити у лабораторних умовах. Поява у середині 90-х років минулого століття АРТ не тільки забезпечила уповільнення прогресування хвороби, але й відкрила нові можливості для дослідження механізмів патогенезу ВІЛ-інфекції, у контексті вивчення популяції В-лімфоцитів; при поздовжніх дослідженнях пацієнтів у період вірусемії та після зниження вірусного навантаження завдяки АРТ [7].

При порушеннях функції В-клітин при ВІЛ-інфекції страждає гуморальний імунітет, що супроводжується збільшенням рівнів у сироватці крові імунoglobulinів і автоантитіл у В-клітинних зонах лімфатичних вузлів, а також активується проліферація та експресія маркерів

термінального диференціювання циркулюючих В-клітин. Термінальне диференціювання В-клітин пов'язано з втратою експресії CD20 та CD21, збільшенням розмірів В-клітин з вираженими особливостями плазматичів, і, відповідно, зростанням експресії CD27 та CD38 [10-13]. Крім того, ВІЛ-індукована імунна активація В-клітин є досить вагомим фактором, що сприяє збільшенню В-клітинних злаякісних новоутворень, які особливо часто спостерігались до широкого використання АРТ. Тобто В-клітинна гіперактивність свідчить про реплікацію ВІЛ. Зниження В-клітинної гіперактивації спостерігається після зменшення вірусного навантаження завдяки АРТ [9]. Також доведено, що АРТ знижує гіпергаммаглобулінемію та кількість В-клітин, що спонтанно секретують

імуноглобуліни. Зростання кількості В-клітин у крові, що піддалися термінальному диференціюванню, про що свідчать фенотипові, функціональні та морфологічні зміни, які характерні для плазматичних клітин, пов'язано з ВІЛ-вірусемією. Крім того, за допомогою дослідження ДНК-мікросипу (DNA-microarray) (мал. 1) були проаналізовані В-клітини, що були отримані від ВІЛ-інфікованих осіб з високим вірусним навантаженням, низьким вірусним навантаженням і ВІЛ-негативних осіб; виявлено, що 24 % генів, визначених у осіб з гіпервірусемією, не визначались у ВІЛ-інфікованих без вираженої вірусемії та ВІЛ-негативних осіб, що може бути пов'язано з В-клітинним термінальним диференціюванням [3, 14, 15].



Мал. 1. Фенотипічні та генотипічні аберації, що асоційовані з ВІЛ-вірусемією.

На підставі досліджень [16, 17] доведено, що ВІЛ інфікує В-клітини *in vivo*, тобто з крові та лімфоїдної тканини пацієнтів були виділені В-лімфоцити, що несуть на своїй поверхні вірус, здатний до реплікації. Ця взаємодія реалізується опсонізацією ВІЛ з CD21. Дані висновки збігаються з іншими дослідженнями [18], що відображають одну з провідних функцій CD21, а саме у «захваті» ВІЛ, вкритих антитілами та комплементом.

Потенційні наслідки прямого зв'язування ВІЛ з В-клітинами включають підвищення інфікованості завдяки взаємодії вірусу, зв'язаного з В-клітинами з CD4⁺ Т-лімфоцитами, а також потенційний вплив В-клітинної відповіді, що пов'язана з вірусемією. Але відносно низька кількість В-клітин, що взаємодіють з ВІЛ *in vivo* [3, 19-22], контрастує з високою частотою В-клітинної дисфункції. Скоріш за все, дисфункція В-клітин переважно обумов-

лена непрямую дією ВІЛ на В-лімфоцити. Необхідно відмітити, що подібні висновки були зроблені стосовно прямих та непрямих дій ВІЛ на CD4⁺ Т-клітини [2, 4]. ВІЛ також зв'язується з В-клітинами за допомогою суперантигенних взаємодій вірусного поверхневого антигену gp 120 з варіабельним доменом важкого ланцюга імуноглобуліну (V_H3). Деякі дослідження показали зниження числа В-клітин, що експресують V_H3, у ВІЛ-інфікованих осіб [13].

У таких хворих спостерігаються численні аберації у субпопуляції В-клітин. Наївні В-клітини складають найбільшу їх субпопуляцію. Кількість В-клітин пам'яті, відсоток яких може змінюватись навіть серед здорових осіб, зменшується у ВІЛ-інфікованих [23]. В-клітини пам'яті характеризуються експресією CD27 на поверхні клітини. Також CD27 є маркером активації В-клітин і термінального диференціювання. Маркер CD21 дозволяє диференціювати активовані CD21^{low} від В-клітин покою CD21^{hi} (мал. 1). У термінальній стадії диференціювання В-клітини втрачають експресію CD20 та характеризуються зниженою експресією CD19. Для ВІЛ-інфікованих осіб характерне переважання CD27⁺ В-клітин, частина

яких водночас експресують CD21^{low} та CD21^{hi}. Коли пацієнт починає отримувати АРТ, компонент CD27 на активованих В-клітинах суттєво зменшується, оскільки ці клітини зникають, адже аберантна активація імунної системи зменшується з початком терапії; у той же час компонент CD27 збільшується на В-клітинах покою [20, 24-27]. Тем не менш, необхідно зазначити, що кількість та відсоток класичних спочиваючих В-клітин пам'яті, які експресують CD27, залишається низькою і в осіб, що отримують АРТ. Вважаються перспективними дослідження, які доведуть, чи зможе раннє призначення АРТ сприяти запобіганню втрати функції В-клітин пам'яті [3]. Відсоток плазматичних клітин (CD20⁺/CD21^{low}/CD27⁺⁺/CD38⁺⁺⁺), що циркулюють у крові здорових осіб, як правило, не перевищує 1 %, але у ВІЛ-інфікованих з високим вірусним навантаженням відсоток цих клітин збільшується у декілька разів [13, 22]. Відносна кількість зрілих/активованих В-клітин, що мають однаковий фенотип з В-клітинами пам'яті (CD20⁺⁺/CD21^{low}/CD27^{-/+}/CD38^{-/+}), теж збільшена у ВІЛ-інфікованих осіб з високою вірусемією до 25 %, тоді як у здорових осіб не більше 5 %.

Таблиця 1

Зміни у субпопуляції В-лімфоцитів, що пов'язані з ВІЛ-інфекцією

Субпопуляція	Фенотип	Властивості	При ВІЛ-інфекції	Відновлення після АРТ
Незрілі/перехідні	CD10 ⁺ /27 ⁻	-Висока чутливість до внутрішнього апоптозу -Низька проліферативна відповідь	Розподіл клітин пов'язаний із лімфопенією та збільшенням ІЛ-7	Так
Активовані/зрілі	CD21 ^{low} /10 ⁻	-Висока чутливість до зовнішнього апоптозу -Мають властивості плазмоцитів -Спонтанна секреція Іg -Підвищена експресія Кі-67	Розподіл клітин пов'язаний із активацією імунної системи	Так
Спочиваючі клітини пам'яті	CD21 ^{hi} /27 ⁺	-Довговічні -Індуковані відповіддю на антиген	Зменшується кількість	Ні

При дослідженнях було встановлено, що в осіб з ВІЛ-інфекцією перед призначенням АРТ активовані й термінально-диференційовані В-клітини у периферичній крові становили 29 %, а після 1 року прийому АРТ цей показник знизився до 12 % [22]. Нещодавно були описані незрілі/перехідні В-клітини у крові здорових осіб та встановлено, що їх кількість значно збільшена при різноманітних імунодефіцитних станах, у тому числі і при ВІЛ-інфекції (табл. 1). Ця субпопуляція В-клітин характеризується експресією CD10 та відсутністю CD27. В-клітини з ко-експресією CD10 та CD27 представлені в зрілому гермінальному центрі В-клітин та їх кількість становить близько 2 %, незалежно від імунного статусу

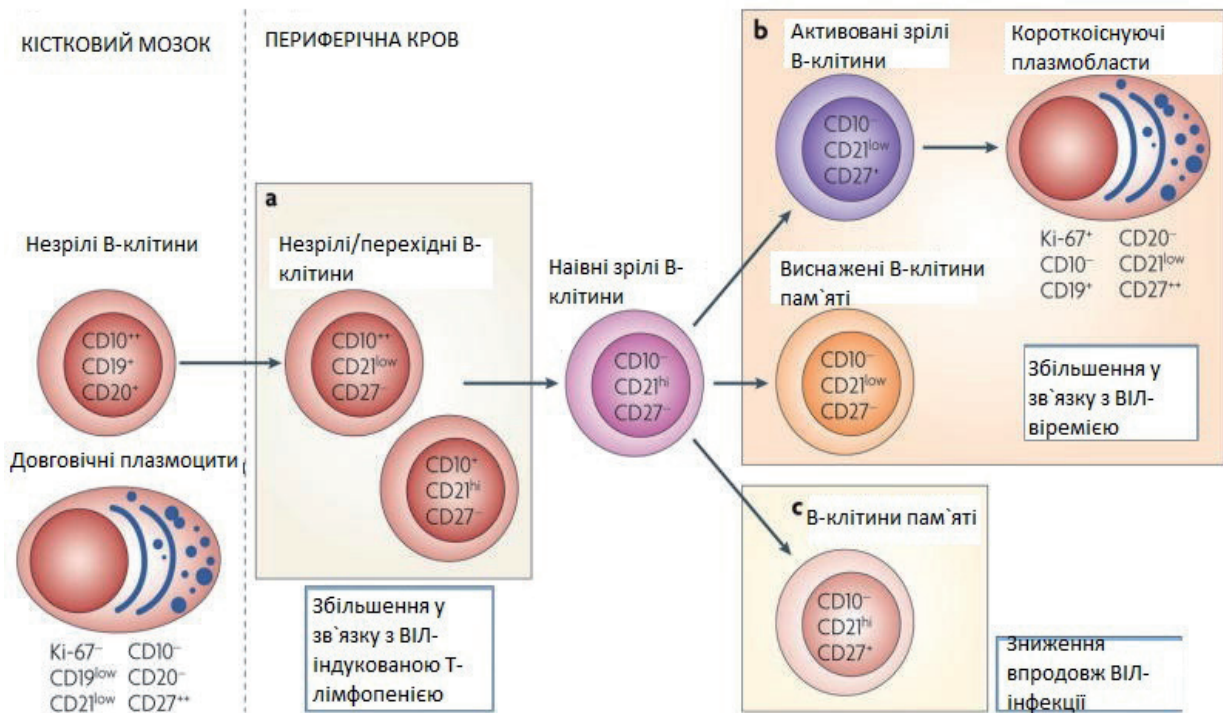
індивіду [19, 25-29]. Так, кількість незрілих/перехідних В-клітин становила 10 % від В-клітин периферичної крові у здорових осіб порівняно з 30 % у ВІЛ-інфікованих. Крім того, ці незрілі/перехідні В-клітини можуть бути розподілені на більш зрілі (CD21^{hi}/CD10⁺) та менш зрілі (CD21^{low}/CD10⁺⁺). Останні дуже рідко виявляються в крові здорових осіб, але досить характерні для ВІЛ-інфікованих з прогресуючим зниженням CD4⁺ Т-клітин [30]. Подібне збільшення незрілих/перехідних В-клітин вказує на те, що саме CD4⁺ Т-лімфопенія при ВІЛ-інфекції призводить до переважання CD21^{low}/CD10⁺⁺, а не ВІЛ-вірусемія. Зв'язок незрілих/перехідних В-клітин та CD4⁺ Т-лімфопенії також корелює з підви-

щенням рівня цитокіну IL-7 (лімфопоетин 1) – фактору росту та диференціювання пре-В-клітин. IL-7, у свою чергу, знижує рівень спонтанного апоптозу CD4+ та CD8+ Т-клітин у ВІЛ-1-інфікованих осіб [31, 32].

Загибель клітини шляхом апоптозу є важливим компонентом імунної активації та порушення функції лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Існує два основних шляхи його здійснення: внутрішній (мітохондріальний) та зовнішній (рецептор-залежний). При ВІЛ-інфекції обидва шляхи сприяють загибелі В-клітин. З одного боку, незрілі/перехідні В-клітини дуже сприйнятливі до мітохондріального апоптозу в результаті низької експресії генів, членів родини цитоплазматичних білків Bcl-2, що пов'язані з виживанням, у тому числі Bcl-2 та Bcl-XL. З другого боку, зрілі/активовані В-клітини дуже чутливі до рецептор-залежного апоптозу у результаті підвищеної експресії CD95. Враховуючи, що кількість зрілих/активованих В-клітин та незрілих/перехідних В-клітин підвищена у ВІЛ-інфікованих осіб з початком вірусної реплікації, а також те, що ефективність АРТ призводить до зменшення апоптозу цих клітин та супроводжується збільшенням кількості В-клітин, можна припустити, що В-клітинна лімфопенія у таких осіб обумовлена саме підвищеною загибеллю В-клітин шляхом апоптозу. Високий рівень активації імунної системи та оновлення В-клітин, що спостерігається при реплікації ВІЛ, сприяє

збільшенню загибелі клітин завдяки рецептор-залежному апоптозу. При ВІЛ-інфекції збільшується оновлення клітин, що добре вивчено на прикладі CD4+ та CD8+ Т-клітин та у меншій мірі стосовно В-клітин. У межах В-клітинного компартменту зрілі/активовані В-клітини мають підвищений рівень експресії маркера клітинного циклу – протеїну Ki-67 (мал. 2), на підставі цього можна думати, що ця субпопуляція В-лімфоцитів є наслідком ВІЛ-індукованого В-клітинного оновлення [5, 9, 30, 32].

Крім того, зрілі/активовані В-клітини характеризуються підвищеною експресією маркерів активації CD38, CD80, CD86, що передбачає їх виражену здатність до проліферації, яка викликана активацією зовнішнього апоптозу. Один з багатьох «рецепторів смерті», що може сприяти зовнішньому апоптозу, CD95 (Fas/APO-1) є найбільш експресованим на В-клітинах ВІЛ-інфікованих осіб, як це було підтверджено результатами DNA-місрааргау. Фенотипічні дослідження показали, що експресія CD95 найбільш виражена на зрілих/активованих В-клітинах, які водночас експресують маркер Ki-67. Також дослідження показали, що високі рівні експресії CD95 на В-клітинах ВІЛ-інфікованих осіб корелюють з чутливістю до CD95 ліганд-опосередкованого апоптозу, і такий варіант зовнішнього апоптозу має пряму кореляцію з рівнем вірусного навантаження. Ці дані переконливо свідчать про те, що безперервна реплікація ВІЛ



Мал. 2. ВІЛ-індукована зміна у субпопуляції лімфоцитів.

супроводжується появою субпопуляцій В-клітин, що найбільш чутливі до апоптозу, унаслідок чого вони активуються та відбувається їх оновлення. Результат цього ми спостерігаємо у вигляді В-клітинної лімфопенії у периферичній крові у ВІЛ-інфікованих осіб з високим вірусним навантаженням [33-36].

Вплив ВІЛ-інфекції на функцію В-лімфоцитів можна розділити на дві основні категорії. Перша належить до змін, що безпосередньо відображають феномени *in vivo*, наприклад, як гіпергаммаглобулінемія, підвищення рівня автоантитіл та погана відповідь організму на специфічні антигени. Друга відноситься до змін, що були відтворені на підставі вивчення *ex vivo* В-клітин, що були отримані від ВІЛ-інфікованих осіб. У цій категорії за останні 30 років досягнуті значні успіхи у вивченні нових методів та більш глибоке розуміння диференціації В-клітин допомогли зробити певні висновки щодо ВІЛ-індукованої дисфункції В-лімфоцитів [28, 35-39].

Деякі дослідження підтвердили попередні спостереження стосовно того, що В-клітини ВІЛ-інфікованих осіб з високою вірусемією демонструють численні ознаки підвищеної активації *in vivo*, вони погано *ex vivo* реагують на В-клітинні стимули. Ранні спостереження *ex vivo* ґрунтувались на дослідженнях, що були проведені на нефракційних В-клітинах, тому важко було правильно інтерпретувати їх результати, а саме вплив вірусемії [34]. Нещодавно були отримані результати, що базувалися на вивченні фракційних В-клітин, а також на рівні вірусемії, що регулюється АРТ. Завдяки подібним дослідженням можна пояснити, яким чином ВІЛ-вірусемія індукує збільшення кількості термінально диференційованих В-лімфоцитів із секрецією високих рівнів імуноглобулінів, як втрачається відповідь на антигени та як збільшується схильність до апоптозу [30]. Крім того, надмірна кількість незрілих/перехідних В-клітин, щонайбільше в осіб з прогресуючою CD4⁺ Т-клітинною лімфопенією, також допоможе пояснити несприйнятливості В-клітин *ex vivo* на В-клітинні стимули, оскільки незрілі/перехідні В-клітини погано реагують на стимуляцію та швидко гинуть завдяки внутрішньому апоптозу [3, 4]. Враховуючи те, що більш ніж 50 % В-клітин периферичної крові ВІЛ-інфікованих осіб з високим рівнем вірусемії складаються з незрілих/перехідних та зрілих/активованих субпопуляцій В-лімфоцитів, то саме така перевага у В-клітинному компартменті пояснює погану відповідь всіх В-клітин на антиген *in vivo* та *ex vivo* [14].

Втрата функції В-клітин також була вивчена шляхом відтворення взаємодій між В-лімфоцитами та CD4⁺ Т-клітинами після антигенної стимуляції. Після того, як В-клітина стимулюється, вона отримує здатність визначати антигени, що дає можливість сприяти активації CD4⁺ Т-клітин. Це відбувається за рахунок стимулюючої

взаємодії між CD80/CD86 рецепторами, експресія яких підвищується після В-клітинної активації та CD28 на респондерах – CD4⁺ Т-клітинах. В-клітинна антиген-презентуюча функція не ефективна у ВІЛ-інфікованих осіб, оскільки активовані В-клітини нездатні забезпечити CD80/CD86-опосередковані стимулюючі сигнали до автологічних CD4⁺ Т-клітин. Крім того, CD4⁺ Т-клітини у ВІЛ-інфікованих осіб не здатні передавати ці сигнали на В-клітини, оскільки порушується взаємодія між лігандом CD40 на Т-клітинах та CD40 на В-клітинах. Зниження вірусного навантаження завдяки АРТ було пов'язано з нормалізацією реакції двоспрямованої взаємодії між В-клітинами та CD4⁺ Т-лімфоцитами. Враховуючи, що нормалізація функцій субпопуляцій В-клітин також відбувається при застосуванні АРТ, можливо припустити, що порушення двоспрямованої взаємодії між В-клітинами та CD4⁺ Т-лімфоцитами у ВІЛ-інфікованих осіб з високим вірусним навантаженням, по меншій мірі частково, є результатом переважання субпопуляцій В-клітин, що не відповідають на антигенну стимуляцію [26, 38-43].

Одним з аспектів В-клітинної дисфункції при ВІЛ-інфекції, що, напевно, не буде нормалізуватись при проведенні АРТ, це втрата В-клітин пам'яті. Ця втрата корелює зі зниженою частотою імуноген-специфічних В-клітин пам'яті. Після імунізації ВІЛ-інфікованих осіб ці клітини не приходять до норми при застосуванні АРТ [44, 45]. Численні з цих зафіксованих дефектів у антиген-специфічних відповідях В-клітин пам'яті, особливо ті, що є Т-клітинно-залежними, можуть виникнути у результаті дефектів CD4⁺ Т-клітинного пулу у ВІЛ-інфікованих осіб. Але існують і докази про дефіцит В-клітин пам'яті у ВІЛ-інфікованих осіб проти CD4⁺ Т-клітинно-незалежних імуногенів, таких як пневмококові полісахариди. Ці дефекти були пов'язані зі зниженою концентрацією IgM В-клітин пам'яті, саме той субпопуляції В-клітин, що вважається найважливішою для відповіді проти пневмококової інфекції [46]. При ВІЛ-інфекції у дітей була описана недостатність В-клітинного та гуморального імунітетів на різноманітні дитячі вакцини [1]. Було зафіксовано зниження кількості CD19⁺ В-клітин при ВІЛ-інфекції у дітей, є також докази того, що має місце незворотна втрата CD27⁺ клітин пам'яті. Ці спостереження узгоджуються з поганими відповідями антитіл та В-клітин пам'яті у ВІЛ-інфікованих дітей як на Т-клітинно-залежні, так і Т-клітинно-незалежні антигени, що повністю не відновлюються з початком АРТ [43, 44]. Ці спостереження зможуть допомогти пояснити високий ризик розвитку бактерійних інфекцій, що спостерігаються у ВІЛ-інфікованих осіб. Таким чином, мають місце декілька дефектів у пулі В-клітин пам'яті у ВІЛ-інфікованих осіб, незалежно від АРТ. Тим не менш, залишається одне відкрите питання: чи зможе початок АРТ під час

гострої стадії ВІЛ-інфекції, а не після довготривалих періодів вірусемії, запобігти втраті кількості та функції В-клітин пам'яті [44-46].

І, нарешті, один дуже важливий аспект функції В-клітин при ВІЛ-інфекції, що отримав відносно мало уваги, – це індукція ВІЛ-специфічних В-клітин у інфікованих осіб. Висока частота В-клітин, що активно секретують антитіла проти ВІЛ, спостерігається у периферичній крові ВІЛ-інфікованих осіб з високим вірусним навантаженням, разом із високим рівнем антитіл проти ВІЛ у сироватці крові. Але, оскільки поліклональна активація В-клітин і гіпергаммаглобулінемія знижуються зі зменшенням вірусемії ВІЛ при проведенні АРТ, також знижується і частота ВІЛ-специфічних В-клітин та анти-ВІЛ антитіл. Враховуючи переконливі результати, що були отримані при вивченні SIV (вірус імунодефіциту мавп) моделей, які свідчать про те, що антитіла можуть сприяти контролю над вірусною реплікацією, важливо зрозуміти механізми, що впливають на зростання та зниження ВІЛ-специфічних В-клітинних відповідей у інфікованих осіб, та чи зможе раннє втручання призвести до ефективної відповіді антитіл. В ідеалі, результати цих досліджень дійсно зможуть допомогти у розробці ефективної вакцини проти ВІЛ на основі антитіл [47-53].

На теперішній час досліджуються вакцинальні стратегії, які використовують В-клітини для отримання широко нейтралізуючих антитіл проти ВІЛ (broadly neutralizing antibodies – bNAbs), нарівні з різноманітними підходами, що виходять за рамки даного огляду. Характеристика широко нейтралізуючих антитіл, що виділені у ВІЛ-інфікованих осіб, та пов'язаних з ними досягнень в області створення імуногену являють собою більш пізні підходи стосовно створення вакцини проти ВІЛ [54]. Тем не менш, чи зможе невловимий процес, за допомогою якого нейтралізуючі реакції В-клітин проти ВІЛ виникають у інфікованих осіб, бути відтвореним завдяки стратегії вакцинації, ще має бути вивченим.

Література

1. Baum L. L. Role of humoral immunity in host defense against HIV / L. L. Baum // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2010. – Vol. 7, N 1. – P. 11-18. doi: 10.1007/s11904-009-0036-6
2. Alter G. Humoral response to HIV-1: new insights, renewal focus / G. Alter, M. A. Moody // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 2. – P. 315-322. doi: 10.1086/655654.
3. Shen X. Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication / X. Shen, G. D. Tomaras // *Curr. HIV/AIDS Reports*. – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 23-30. doi: 10.1007/s11904-010-0064-2
4. Characterising B cell number and memory B cell in HIV infected Malawian adults / H. Longwe, S. Gordon, R. Malamba, N. French // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 280-285. doi: 10.1186/1471-2334-10-280.

Висновки

1. ВІЛ-інфекція у переважній більшості хворих призводить до стійкої реплікації вірусу та прогресуючої CD4⁺ Т-клітинної лімфопенії. Постійна реплікація ВІЛ пов'язана з підвищеною активацією імунної системи, що проявляється в компартменті В-клітин у вигляді гіпергаммаглобулінемії, поліклональної активації В-клітин, індукції термінального диференціювання В-клітин, підвищення рівнів автоантитіл, а також збільшення частоти В-клітинних злоякісних пухлин.

2. CD4⁺ Т-клітинна лімфопенія та підвищені рівні у сироватці крові IL-7 у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язані зі збільшенням незрілих/перехідних В-клітин. Крім того, з ВІЛ-інфекцією асоційовано зменшення CD27⁺ В-клітин пам'яті. Загальним ефектом від цих змін у В-клітинному компартменті є зниження здатності до проліферації у відповідь на В-клітинну стимуляцію, зниження здатності реагувати на пухлинні антигени, а також зменшення потенціалу щодо генерації антиген-специфічних спочиваючих В-клітин пам'яті.

3. Подальші зусилля повинні бути спрямовані на такі дії: 1) оцінити, чи призводить раннє призначення АРТ до нормалізації функцій В-клітин пам'яті у ВІЛ-інфікованих осіб; 2) більш детально вивчити В-клітинну відповідь на ВІЛ-інфекцію; 3) дослідити вакцинальні стратегії, що спрямовані на підвищення гуморальної імунної відповіді на різні імуногени у імуноскомпрометованого ВІЛ-інфікованого індивідууму; 4) визначити клінічні та імунологічні предиктори порушення функції В-клітинної відповіді на вакцинацію; 5) удосконалити імунопрофілактику в осіб з імуносупресією, що зменшить ризик виникнення «вакциноконтрольованих» інфекційних захворювань. Чим ВІЛ-інфіковані особи стають старшими, тим буде важливіше враховувати ці стратегії у контексті імунної системи, що вражена ВІЛ, та віку особи.

5. Loss of memory B cells during chronic HIV infection is driven by Foxo3a- and Trail-mediated apoptosis / J. Grevenynghe, R. A. Cubas, A. Noto [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, N 10. – P. 3877-3888. doi: 10.1172/JCI59211.

6. Ig M (+) memory B cell expression predicts HIV-associated Cryptococcus status / K. Subramaniam, B. Metzger, L. H. Hanau [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200, N 2. – P. 244-251. doi: 10.1086/599318.

7. B cell immunopathology during HIV-1 infection: lessons to learn for HIV-1 vaccine design / A. Cagigi, A. Nilsson, A. De Milito, F. Chiodi // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, N 24. – P. 3016-3025. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.063.

8. High expression levels of B lymphocyte stimulator (BLyS) by dendritic cells correlate with HIV-related B-cell disease progres-

- sion in humans / J. Fontaine, J. Chagnon-Choquet, H. S. Valske [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, N 1. – P. 145-155. doi: 10.1182/blood-2010-08-301887
9. HIV-associated memory B cell perturbations / Z. Hu, Z. Luo, Z. Wan [et al.] // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, N 22. – P. 2524-2529. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.008
10. Concerted effect of lymphopenia, viraemia and T-cell activation on Fas expression of peripheral B cells in HIV-1-infected patients / B. Rethi, S. Sammicheli, S. Amu [et al.] // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27, N 2. – P. 155-162. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835b8c5e
11. Immune activation and increased IL-21R expression are associated with the loss of memory B cell during HIV-1 infection / N. Ruffin, R. Lantto, S. Pensiero [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 272, N 5. – P. 492-503. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02550
12. B-cell subset alterations and correlated factors in HIV-1 infection / S. Pensiero, L. Galli, S. Nozza [et al.] // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27, N 8. – P. 1209-1217. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835edc47
13. Moir S. Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals / S. Moir, A. S. Fauci // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 254, N 1. – P. 207-224. doi: 10.1111/imr.12067
14. Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection / S. Amu, N. Ruffin, B. Rethi, F. Chiodi // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27, N 15. – P. 2323-2334. doi: 10.1097/QAD.0b013e328361a427
15. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy / S. Moir, C. M. Buckner, J. Ho [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 5571-5579. doi: 10.1182/blood-2010-05-285528
16. Deteriorating pneumococcal-specific B-cell memory in minimally symptomatic African children with HIV infection / O.H. Iwajomo, A. Finn, P. Moons [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, N 4. – P. 534-543. doi: 10.1093/infdis/jir316
17. Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease / M. Hart, A. Steel, S.A. Clark [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, N 12. – P. 8212-8220.
18. Frequency and phenotype of B cell subpopulations in young and aged HIV-1 infected patients receiving ART / S. Amu, G. Lavy-Shahaf, A. Cagigi [et al.] // *Retrovirology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 76-81. doi: 10.1186/s12977-014-0076-x
19. Klein U. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy / U. Klein, R. Dalla-Favera // *Nature Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 22-33. doi:10.1038/nri2217
20. Primary HIV-1 infection sets the stage for important B lymphocyte dysfunction / K. Titanji, F. Chiodi, R. Bellocco [et al.] // *AIDS*. – 2005. – Vol. 19, N 17. – P. 1947-1955.
21. Soluble CD27 induces IgG production through activation of antigen-primed B cells / L. V. Dang, A. Nilsson, H. Ingelman-Sundberg [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 271, N 3. – P. 282-293. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02444.x
22. Moir S. B-cell exhaustion in HIV infection: the role of immune activation / S. Moir, A. S. Fauci // *Current opinion in HIV and AIDS*. – 2014. – Vol. 9, N 5. – P. 472-477. doi: 10.1097/COH.000000000000092
23. The HIV-1 envelope protein gp120 impairs B cell proliferation by inducing TGF-beta1 production and FcRL4 expression / K. Jelicic, R. Cimbro, F. Nawaz [et al.] // *Nature Immunology*. – 2013. – Vol. 14, N 12. – P. 1256-1265. doi: 10.1038/ni.2746
24. Jiang W. Microbial Translocation and B Cell Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus Disease / W. Jiang // *Am. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 8, N 2. – P. 44-51. doi: 10.3844/ajisp.2012.44.51
25. Early highly active antiretroviral therapy enhances B-cell longevity: a 5 year follow up. / A. Cagigi, S. Rinaldi, N. Cotugno [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, N 5. – P. 126-131. doi: 10.1097/INF.0000000000000144.
26. B-lymphocyte dysfunction in chronic HIV-1 infection does not prevent cross-clade neutralization breadth / S. Boliar, M.K. Murphy, T. C. Tran [et al.] // *J. Virology*. – 2012. – Vol. 86, N 15. – P. 8031-8040. doi: 10.1128/JVI.00771-12
27. Control of viremia enables acquisition of resting memory B cell with age and normalization of activated B cell phenotypes in HIV-infected children / D. M. Muema, G. N. Macharia, A. S. Hassan [et al.] // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 195, N 3. – P. 1082-1091. doi: 10.4049/jimmunol.1500491
28. Pallikkuth S. Role of IL-21 and IL-21 receptor on B cells in HIV infection / S. Pallikkuth, A. Parmigiani, S. Pahwa // *Crit. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 32, N 2. – P. 173-195.
29. Abnormal B cell memory subsets dominate HIV-specific responses in infected individuals / L. Kardava, S. Moir, N. Shah [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, N 7. – P. 3252-3262. doi: 10.1172/JCI74351
30. Altered memory circulation T follicular helper-B cell interaction in early acute HIV infection / R. Muir, T. Metcalf, V. Tardif [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2016. – Vol. 12, N 7, e1005777. doi: 10.1371/journal.ppat.1005777
31. Ademokun A. The ageing B cell population: composition and function / A. Ademokun, Y. C. Wu, D. Dunn-Walters // *Bio-gerontology*. – 2010. – Vol. 11, N 2. – P. 125-137. doi: 10.1007/s10522-009-9256-9
32. Apoptosis of CD4+ and CD19+ cells during human immunodeficiency virus type 1 infection – correlation with clinical progression, viral load and loss of humoral immunity / A. Samuelsson, C. Broström, N. van Dijk [et al.] // *Virology*. – 1997. – Vol. 238, N 2. – P. 180-182.
33. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection / K. Titanji, A. De Milito, A. Cagigi [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, N 5. – P. 1580-1587.
34. De Milito A. B lymphocytes dysfunction in HIV infection / A. De Milito // *Curr. HIV Res.* – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 11-21.
35. Moir S. B cells in HIV infection and disease / S. Moir, A. S. Fauci // *Nature Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 235-245. doi: 10.1038/nri2524
36. Loss of HIV-specific memory B-cells as potential mechanism for the dysfunction of the humoral immune response against HIV / B. M. Bussmann, S. Reiche, B. Bieniek [et al.] // *Virology*. – 2010. – Vol. 397, N 1. – P. 7-13. doi: 10.1016/j.virol.2009.11.003
37. A broad spectrum of functional HIV-specific memory B cells in blood of infected individuals with high CD4+ T-cell counts / K. Kunz, S. Reiche, Y. Dwai [et al.] // *J. Acquir. Immune Deficiency Syndromes*. – 2011. – Vol. 57, N 3. – P. 56-58. doi: 10.1097/QAI.0b013e31821dd9d1
38. Inadequate T follicular cell impairs B cell immunity during HIV infection / R. A. Cubas, J. C. Mudd, A. L. Savoye [et al.] // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 494-499. doi: 10.1038/nm.3109
39. Loss of circulation CD4 T cells with B cell helper function during chronic HIV-infection / K. L. Boswell, R. Paris, E. Boritz [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2014. – Vol. 10, N 1. – e1003853 doi: 10.1371/journal.ppat.1003853
40. Circulating B-cell subpopulations are affected differently by HIV infection and antiretroviral therapy / L.J. D'Orsogna, R.G. Krueger, E.J. McKinnon, M.A. French // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21, N 13. – P. 1747-1752. doi: 10.1097/QAD.0b013e32828642c7
41. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection / I. Sereti, R. M. Dunham, J. Spritzler [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 25. – P. 6304-6314. doi: 10.1182/blood-2008-10-186601.

42. Dorner, T. Antibodies B cell memory in viral immunity / T. Dorner, A. Radbruch // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 384-392.
43. Haas A. Antigen-dependent and -independent mechanisms of T and B cell hyperactivation during chronic HIV-1 infection / A. Haas, K. Zimmermann, A. Oxenius // *J. Virology*. – 2011. – Vol. 85, N 23. – P. 12102-12113. doi: 10.1128/JVI.05607-11
44. Decoupling activation and exhaustion of B cells in spontaneous controllers of HIV infection / G. Sciaranghella, N. Tong, A. E. Mahan [et al.] // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27, N 2. – P. 175-180. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835bd1f0
45. Maintenance of HIV-Specific Memory B-cells Responses in Elite Controllers Despite Low Viral Burdens / C.M. Buckner, L. Kadarva, X. Zhang [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, N 3. – P. 390-398. doi: 10.1093/infdis/jiw163
46. Response to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Newly Diagnosed HIV-Positive Individuals / D.J. Leggat, A.S. Iyer, J.A. Ohtola [et al.] // *J. AIDS & Clin. Res.* – 2015. – N 6, pii, 419. doi: 10.4172/2155-6113.1000419
47. Antiretroviral naive and treated patients: Discrepancies of B cell subsets during the natural course of human immunodeficiency virus type 1 infection / O. Tsachouridou, L. Skoura, P. Zebekakis [et al.] // *World J. Virology*. – 2016. – Vol. 5, N 4. – P. 155-160. doi: 10.5501/wjv.v5.i4.155
48. Effects of combined antiretroviral therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients /
- E. Quiros-Roldan, F. Serana, M. Chiarini [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 94-99. doi: 10.1186/1479-5876-10-94
49. Polyclonal B Cell Responses to Conserved Neutralization Epitopes in a Subset of HIV-1-Infected Individuals / G.D. Tomaras, J.M. Binley, E.S. Gray [et al.] // *J. Virology*. – 2011. – Vol. 85, N 25. – P. 11502-11519. doi: 10.1128/JVI.05363-11
50. Innate immune recognition and activation during HIV infection / T.H. Mogensen, J. Melchjorsen, C.S. Larsen, S.R. Paludan // *Retrovirology*. – 2010. – Vol. 22. – P. 54-58. doi: 10.1186/1742-4690-7-54
51. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection / N.R. Klatt, N. Chomont, D.C. Douek, S.G. Deeks // *Immunological Review*. – 2013. – Vol. 254, N 1. – P. 326-342. doi: 10.1111/imr.12065.
52. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy / M. Younas, C. Psomas, J. Reynes, P. Corbeau // *HIV Medicine*. – 2016. – Vol. 17, N 2. – P. 89-105. doi: 10.1111/hiv.12310
53. Persisting inflammation and chronic immune activation but intact cognitive function in HIV-infected patients after long-term treatment with combination antiretroviral therapy / K.K. Pedersen, M. Pedersen, J.C. Gaarbo [et al.] // *J. Acquir. Immune Deficiency Syndromes*. – 2013. – Vol. 63, N 3. – P. 272-279. doi: 10.1097/QAI.0b013e318289bcd
54. Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention or immunotherapy / M. Caskey, F. Klein, M.C. Nussenzweig // *New Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, N 21. – P. 2019-2021. doi 10.1056/NEJMp1613362

References

- Baum, L.L. (2010). Role of humoral immunity in host defense against HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, 7(1), 11-18. doi: 10.1007/s11904-009-0036-6
- Alter, G., & Moody, M.A. (2010). Humoral response to HIV-1: new insights, renewal focus. *J. Infect. Dis.*, (2), 315-322. doi: 10.1086/655654
- Shen, X., & Tomaras G.D. (2011). Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication. *Current HIV/AIDS Reports*, 8(1), 23-30. doi: 10.1007/s11904-010-0064-2
- Longwe, H., Gordon, S., Malamba, R., & French, N. (2010) Characterising B cell number and memory B cell in HIV infected Malawian adults. *BMC Infect. Dis.*, (10), 280-285. doi: 10.1186/1471-2334-10-280
- Grevenynghe, J., Cubas, R.A., Noto, A., DaFonccca, S., He, Z., Peretz, Y., & Haddad, E.K. (2011). Loss of memory B cells during chronic HIV infection is driven by Foxo3a- and Trail-mediated apoptosis. *J. Clin. Invest.*, 121(10), 3877-3888. doi: 10.1172/JCI59211
- Subramaniam, K., Metzger, B., Hanau, L.H., Guh, A., Rucker L., Badri, S., & Pirofski L.A. (2009) Ig M (+) memory B cell expression predicts HIV-associated Cryptococcus status. *J. Infect. Dis.*, 200 (2), 244-251. doi: 10.1086/599318
- Cagigi, A., Nilsson, A., De Milito, A., & Chiodi, F. (2008). B cell immunopathology during HIV-1 infection: lessons to learn for HIV-1 vaccine design. *Vaccine*, 26(24), 3016-3025. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.063
- Fontaine, J., Chagnon-Choquet, J., Valske, H.S., Poudrier, J., & Roger, M. (2011). High expression levels of B lymphocyte stimulator (BLyS) by dendritic cells correlate with HIV-related B-cell disease progression in humans. *Blood*, 117(1), 145-155. doi: 10.1182/blood-2010-08-301887
- Hu, Z., Luo, Z., Wan, Z., Wu, H., Li, W., Zhang, T., & Jiang, W. (2015). HIV-associated memory B cell perturbations. *Vaccine*, 33(22), 2524-2529. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.008
- Rethi, B., Sammicheli, S., Amu, S., Pensieroso, S., Heide-man, D., Thang, P.H., & Chiodi, F. (2013). Concerted effect of lymphopenia, viraemia and T-cell activation on Fas expression of peripheral B cells in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 27(2), 155-162. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835b8c5e
- Ruffin, N., Lantto, R., Pensieroso, S., Sammicheli, S., Heide-man, B., Rethi, B., & Chiodi, F. (2012). Immune activation and increased IL-21R expression are associated with the loss of memory B cell during HIV-1 infection. *J. Intern. Med.*, 272(5), 492-503. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02550
- Pensieroso, S., Galli, L., Nozza, S., Ruffin, N., Castagna, A., Tambussi, G., & Scarlatti, G. (2013). B-cell subset alterations and correlated factors in HIV-1 infection. *AIDS*, 27(8), 1209-1217. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835edc47
- Moir, S., & Fauci, A.S. (2013). Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals. *Immunol. Rev.*, 254(1), 207-224. doi: 10.1111/imr.12067
- Amu, S., Ruffin, N., Rethi, B., & Chiodi, F. (2013). Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection. *AIDS*, 27(15), 2323-2334. doi: 10.1097/QAD.0b013e328361a427
- Moir, S., Buckner, C.M., Ho, J., Wang, W., Chen, J., Waldner, A.J., & Chun, T.W. (2010). B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood*, 116, 5571-5579. doi: 10.1182/blood-2010-05-285528
- Iwajomo, O.H., Finn A., Moons P., Nkhata R., Sepako E., Ogunniyi A.D., & Heydermann, R.S. (2011). Deteriorating pneumococcal

specific B-cell memory in minimally symptomatic African children with HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 204(4), 534-543. doi: 10.1093/infdis/jir316

17. Hart, M., Steel, A., Clark, S.A., Moyle, G., Nelson, M., Henderson, D.C., & Kelleher, P. (2007). Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease. *J. Immunol.*, 178(12), 8212-8220.

18. Amu, S., Lavy-Shahaf, G., Cagigi, A., Hejdeman, B., Nozza, S., Lopalco, L., & Chiodi, F. (2014). Frequency and phenotype of B cell subpopulations in young and aged HIV-1 infected patients receiving ART. *Retrovirology*, 11, 76-81. doi: 10.1186/s12977-014-0076-x

19. Klein, U., & Dalla-Favera, R. (2008). Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nature Rev. Immunol.*, 8(1), 22-33. doi:10.1038/nri2217

20. Titanji, K., Chiodi, F., Bellocco, R., Schepis, D., Osorio, L., Tassandri, C., & De Milito A. (2005). Primary HIV-1 infection sets the stage for important B lymphocyte dysfunction. *AIDS*, 19(17), 1947-1955.

21. Dang, L.V., Nilsson, A., Ingelman-Sundberg, H., Cagigi, A., Gelinck, L.B., Titanji, K., & Chiodi, F. (2012). Soluble CD27 induces IgG production through activation of antigen-primed B cells. *J. Intern. Med.*, 271(3), 282-293. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02444.x

22. Moir, S., & Fauci, A.S. (2014). B-cell exhaustion in HIV infection: the role of immune activation. *Current opinion in HIV and AIDS*, 9(5), 472-477. doi: 10.1097/COH.0000000000000092

23. Jelacic, K., Cimbri, R., Nawaz, F., Huang, W., Zheng, X., Yang, J., & Fauci, A.S. (2013). The HIV-1 envelope protein gp120 impairs B cell proliferation by inducing TGF-beta1 production and FcRL4 expression. *Nature Immunology*, 14(12), 1256-1265. doi: 10.1038/ni.2746

24. Jiang, W. (2012). Microbial Translocation and B Cell Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus Disease. *Am. J. Immunol.*, 8(2), 44-51. doi: 10.3844/ajisp.2012.44.51

25. Cagigi, A., Rinaldi, S., Cotugno, N., Manno, E. C., Santilli, V., Mora, N., & Palma, P. (2014). Early highly active antiretroviral therapy enhances B-cell longevity: a 5 year follow up. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 33(5), 126-131. doi: 10.1097/INF.0000000000000144.

26. Boliar, S., Murphy, M.K., Tran, T.C., Carnathan, D.G., Armstrong, W.S., Silvestri, G., & Derdeyn, C.A. (2012). B-lymphocyte dysfunction in chronic HIV-1 infection does not prevent cross-clade neutralization breadth. *J. Virol.*, 86(15), 8031-8040. doi: 10.1128/JVI.00771-12

27. Muema, D.M., Macharia, G.N., Hassan, A.S., Mwaringa, S.M., Fegan G.W., Berkley, J.A., & Urban, B.C. (2015). Control of viremia enables acquisition of resting memory B cell with age and normalization of activated B cell phenotypes in HIV-infected children. *J. Immunol.*, 195(3), 1082-1091. doi: 10.4049/jimmunol.1500491

28. Pallikkuth, S., Parmigiani, A., & Pahwa, S. (2012). Role of IL-21 and IL-21 receptor on B cells in HIV infection. *Crit. Rev. Immunol.*, 32(2), 173-195.

29. Kardava, L., Moir, S., Shah, N., Wang, W., Wilson, R., Buckner, C.M., & Fauci, A.S. (2014). Abnormal B cell memory subsets dominate HIV-specific responses in infected individuals. *J. Clin. Invest.*, 124(7), 3252-3262. doi: 10.1172/JCI74351

30. Muir, R., Metcalf, T., Tardif, V., Takata, H., Phanuphak, N., Kroon, E., & Haddad, E.K. (2016). Altered memory circulation T follicular helper-B cell interaction in early acute HIV infection. *PLoS Pathogens*, 12(7), e1005777. doi: 10.1371/journal.ppat.1005777

31. Ademokun, A., Wu, Y.C., & Dunn-Walters, D. (2010). The ageing B cell population: composition and function. *Biogerontology*, 11(2), 125-137. doi: 10.1007/s10522-009-9256-9

32. Samuelsson, A., Broström, C., van Dijk, N., Sönnnerborg, A., & Chiodi, F. (1997). Apoptosis of CD4+ and CD19+ cells during human

immunodeficiency virus type 1 infection – correlation with clinical progression, viral load and loss of humoral immunity. *Virology*, 238(2), 180-182.

33. Titanji, K., De Milito, A., Cagigi, A., Thorstensson, R., Grützmeier, S., Atlas, A., & Chiodi, F. (2006). Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection. *Blood*, 108(5), 1580-1587.

34. De Milito, A. (2004). B lymphocytes dysfunction in HIV infection. *Curr. HIV Res.*, 2(1), 11-21.

35. Moir, S., & Fauci, A.S. (2009). B cells in HIV infection and disease. *Nature Rev. Immunol.*, 9(4), 235-245. doi: 10.1038/nri2524

36. Bussmann, B.M., Reiche, S., Bieniek, B., Krznaric, I., Ackermann, F., & Jassoy, C. (2010). Loss of HIV-specific memory B-cells as potential mechanism for the dysfunction of the humoral immune response against HIV. *Virology*, 397(1), 7-13. doi: 10.1016/j.virol.2009.11.003

37. Kunz, K., Reiche, S., Dwai, Y., Cordes, C., Krznaric, I., Bussmann, B.M., & Jassoy, C. (2011). A Broad spectrum of functional HIV-specific memory B cells in blood of infected individuals with high CD4+ T-cell counts. *J. Acquir. Immune Deficiency Syndromes*, 57(3), 56-58. doi: 10.1097/QAI.0b013e31821ddd9d1

38. Cubas, R.A., Mudd, J.C., Savoye, A.L., Perreau, M., van Grevenynghe, J., & Metcalf, T. (2013). Inadequate T follicular cell impairs B cell immunity during HIV infection. *Nature Medicine*, 19(4), 494-499. doi: 10.1038/nm.3109

39. Boswell, K.L., Paris, R., Boritz, E., Ambrozak, D., Yamamoto, T., Darko, S., & Koup, R.A. (2014). Loss of circulation CD4 T cells with B cell helper function during chronic HIV-infection. *PLoS Pathogens*, 10(1), e1003853 doi: 10.1371/journal.ppat.1003853

40. D'Orsogna, L.J., Krueger, R.G., McKinnon, E.J., & French, M.A. (2007). Circulating B-cell subpopulations are affected differently by HIV infection and antiretroviral therapy. *AIDS*, 21(13), 1747-1752. doi: 10.1097/QAD.0b013e32828642c7

41. Sereti, I., Dunham, R.M., Spritzler, J., Aga, E., Proschan, M.A., Medvik, K., & Lederman, M.M. (2009). IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood*, 113(25), 6304-6314. doi: 10.1182/blood-2008-10-186601.

42. Dorner, T., & Radbruch, A. (2007). Antibodies B cell memory in viral immunity. *Immunity*, 27(3), 384-392.

43. Haas, A., Zimmermann, K., & Oxenius, A. (2011). Antigen-dependent and -independent mechanisms of T and B cell hyperactivation during chronic HIV-1 infection. *J. Virology*, 85(23), 12102-12113. doi: 10.1128/JVI.05607-11

44. Sciaranghella, G., Tong, N., Mahan, A. E., Suscovich, T.J., & Alter, G. (2013). Decoupling activation and exhaustion of B cells in spontaneous controllers of HIV infection. *AIDS*, 27(2), 175-180. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835bd1f0

45. Buckner, C.M., Kadarva, L., Zhang, X., Gittens, K., Justement, J.S., Kovacs, C., & Moir S. (2016). Maintenance of HIV-Specific Memory B-cells Responses in Elite Controllers Despite Low Viral Burdens. *J. Infect. Dis.*, 214(3), 390-398. doi: 10.1093/infdis/jiw163

46. Leggat, D.J., Iyer, A.S., Ohtola, J.A., Kommoori, S., Duggan, J.M., Georgescu, C.A., & Westerink, M.J. (2015). Response to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Newly Diagnosed HIV-Positive Individuals. *J. AIDS & Clin. Res.*, 6, pii, 419. doi: 10.4172/2155-6113.1000419

47. Tsachouridou, O., Skoura, L., Zebekakis, P., Margariti, A., Georgiou, A., Bougiouklis, D., & Metallidis, S. (2016). Antiretroviral naive and treated patients: Discrepancies of B cell subsets during the natural course of human immunodeficiency virus type 1 infection. *World J. Virology*, 5(4), 155-160. doi: 10.5501/wjv.v5.i4.155

48. Quiros-Roldan, E., Serana, F., Chiarini, M., Zanotti, C., Sottili, A., Gotti, D., & Imberti, L. (2012). Effects of combined antiretroviral

therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients. *J. Transl. Med.*, 10, 94-99. doi: 10.1186/1479-5876-10-94

49. Tomaras, G.D., Binley, J.M., Gray, E.S., Crooks, E.T., Osa-wa, K., Moore, P.L., & Morris, L. (2011). Polyclonal B Cell Responses to Conserved Neutralization Epitopes in a Subset of HIV-1-Infected Individuals. *J. Virology*, 85(25), 11502-11519. doi: 10.1128/JVI.05363-11

50. Mogensen, T.H., Melchjorsen, J., Larsen, C.S., & Paludan, S.R. (2010). Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*, 22, 54-58. doi: 10.1186/1742-4690-7-54

51. Klatt, N.R., Chomont, N., Douek, D.C., & Deeks S.G. (2013). Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunological Review*, 254(1), 326-342. doi: 10.1111/immr.12065.

52. Younas, M., Psomas, C., Reynes, J., & Corbeau, P. (2016). Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Medicine*, 17(2), 89-105. doi: 10.1111/hiv.12310

53. Pedersen, K.K., Pedersen, M., Gaarbo, J.C., Ronit, A., Hartling, H.J., Bruunsgaard, H., & Neilsen, S.D. (2013). Persisting inflammation and chronic immune activation but intact cognitive function in HIV-infected patients after long-term treatment with combination antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Deficiency Syndromes*, 63(3), 272-279. doi: 10.1097/QAI.0b013e318289bced

54. Caskey, M., Klein, F., & Nussenzweig, M.C. (2016). Broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention or immunotherapy. *New Engl. J. Med.*, 375(21), 2019-2021. doi 10.1056/NEJMp1613362

DISTURBANCE OF B-LYMPHOCYTE FUNCTION AT HIV INFECTION

H.O. Revenko, V.V. Mavrutenkov

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»

SUMMARY. Aim – on the basis of literary information to analyse the parafunction of B-lymphocytes at HIV infection.

HIV causes a chronic infection, which is not destroyed by the immune system of the body. Besides progressive decline and dysfunction of CD4⁺ T cells, HIV infection leads to intensive phenotypic and functional abnormalities in a pool of B-lymphocytes. Although B cells are not the primary target for HIV, there are enough studies that show significant damage specifically in subpopulation of B lymphocytes.

Conclusions. *Besides apparent lymphopenia, which is caused by CD4⁺ T lymphocytopenia, there are functional disorders, first of all, in populations of B cells, namely hipergammaglobuliemia, polyclonal abnormal activation of B cells, expansion of immature/transitional B cells, induction of terminal differentiation of B cells, increased levels of autoantibodies, abnormal predisposition to apoptosis, increased frequency of B-cell malignancies, as well, which is also quite important, low humoral immune response to vaccine antigens. In addition, HIV infection is associated with a decrease of CD27 memory B cell may not be negated, even with the early appointment of antiretroviral therapy. Both cellular and*

humoral immunity are not capable of controlling the infection, which leads to a significant depletion of lymphocytes function and increases susceptibility to opportunistic infections. Deeper understanding of the pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction could potentially lead to new strategies for treatment and creating preventive vaccine. This review presents the mechanisms involved in the dysfunction of B cells in HIV infection, which are least studied in the immunopathogenesis of HIV infection.

Key words: *HIV; B-cell; lymphocytes; lymphopenia; immunopathogenesis; apoptosis; ART; vaccination.*

Відомості про авторів:

Ревенко Георгій Олександрович – асистент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», georev5@mail.ru

Маврутенков Віктор Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія», vvmavr@yandex.ua

Information about author:

Revenko Heorhii Oleksandrovych – assistant of the Department of Infectious Diseases, Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine, georev5@mail.ru

Mavrutenkov Viktor Volodymyrovych – MD, Professor of the Department of Infectious Diseases, Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine, vvmavr@yandex.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.01.2017 р.