



## РЕЗЕРВУАР ВИЧ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. И. ВЕСЕЛОВА, Г. Д. КАМИНСКИЙ, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

Резервуар ВИЧ представляет собой совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях в организме больного ВИЧ-инфекцией. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией препятствует эрадикации возбудителя и излечению от заболевания. В обзоре представлены данные литературы о структуре резервуара ВИЧ, его формировании и изменении размера резервуара на разных стадиях заболевания в зависимости от сроков начала лечения. Приведены результаты исследований, в которых изучалось влияние антиретровирусной терапии на размер резервуара и возможность использовать размер резервуара ВИЧ в качестве клинически значимого показателя течения заболевания. Рассмотрены современные стратегии воздействия на резервуар ВИЧ, конечной целью которых является выздоровление от ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, резервуар ВИЧ, стратегии по эрадикации резервуара ВИЧ

**Для цитирования:** Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>

### HIV RESERVOIR IN HIV PATIENTS

E. I. VESELOVA, G. D. KAMINSKIY, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

An HIV reservoir is a collection of HIV DNA in target cells in an HIV-infected person. HIV reservoir in patients with HIV infection prevents eradication of the pathogen and cure of the disease. The review presents published data on the structure of HIV reservoir, its formation and change of its size at different stages of the disease, depending on the time of treatment initiation. The article demonstrates the results of studies that investigated the effect of antiretroviral therapy on the size of the reservoir and the ability to use the size of HIV reservoir as a clinically significant indicator of the course of the disease. The current strategies for influencing on HIV reservoir are considered, the ultimate goal of which is recovery from HIV infection.

**Key words:** HIV infection, HIV reservoir, strategies on HIV reservoir eradication

**For citations:** Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 50-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>

Согласно данным информационного бюллетеня ЮНЭЙДС, в 2017 г. число лиц, живущих с ВИЧ, составило 36,9 млн человек, из них около 59% получали антиретровирусную терапию (АРТ) [2]. Внедрение в практику комбинированной АРТ позволило перевести ВИЧ-инфекцию в разряд хронических заболеваний с необходимостью пожизненного приема специфических противовирусных препаратов. На сегодняшний день, несмотря на возможность достижения длительной ремиссии, полное излечение ВИЧ-инфекции невозможно. У абсолютного большинства пациентов с ремиссией, в дальнейшем прервавших АРТ, вновь определяется РНК ВИЧ [12]. Одной из причин этого является резервуар ВИЧ, представляющий собой общую совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях организма человека. К клеткам-мишеням относятся клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD4, – субпопуляции Т-лимфоцитов, моноциты, макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, клетки микроглии центральной нервной системы [3, 5, 18].

Изучение патогенеза ВИЧ-инфекции показало, что цикл развития вируса в организме человека представляет собой два параллельно текущих процесса:

- продуктивная инфекция: образование новых копий вируса в активированных CD4 Т-лимфоцитах и

поражение новых клеток-мишеней с последующей их активацией;

- формирование латентного резервуара: внедрение ДНК ВИЧ в клетки-мишени без их активации.

ДНК ВИЧ, внедренная в клетки-мишени, может переходить из латентного состояния в активное с синтезом РНК ВИЧ и сборкой новых копий вируса, обуславливая реактивацию ВИЧ-инфекции после отмены терапии. Скорость повторного развития продуктивной инфекции тем выше, чем больше размер резервуара [27].

Размер резервуара наиболее часто оценивается по количеству общей ДНК ВИЧ – всей ДНК ВИЧ в пораженных клетках-мишенях.

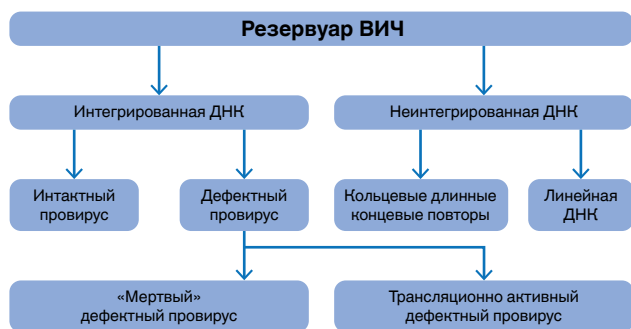
#### Структура вирусной ДНК в организме человека

В организме человека после инфицирования ВИЧ в клетках-мишенях происходит синтез ДНК ВИЧ. Вирусная ДНК представлена неинтегрированной ДНК и интегрированной ДНК. Неинтегрированная ДНК ВИЧ – кольцевые длинные концевые повторы и линейная ДНК, расположенные вне генома клетки. Интегрированная ДНК ВИЧ – генетический материал вируса, встроенный в геном клетки [9].

В начале инфекционного процесса интегрированная ДНК ВИЧ состоит преимущественно из интактного провируса, который в случае прерывания АРТ активируется, и происходит синтез вирионов ВИЧ.

На фоне течения ВИЧ-инфекции увеличивается количество дефектного провируса, доля его может составлять 90% всего резервуара ВИЧ. Дефекты в ДНК вируса происходят за счет гипермутаций, малых вставок/делеций, делеций большой протяженности.

Дефектный провирус в свою очередь представлен: «мертвыми» провирусами – ДНК ВИЧ с выраженными генетическими поломками; дефектными трансляционно активными провирусами, с которых синтезируется информационная РНК ВИЧ и происходит экспрессия вирусных белков [10, 20, 37] (рис.).



**Рис.** Структура резервуара ВИЧ у человека  
**Fig.** HIV reservoir structure in the man

Несмотря на невозможность инфицирования других клеток-мишеней, клетки, пораженные трансляционно активными дефектными провирусами, участвуют в патогенезе заболевания. Белки, синтезируемые в клетках, пораженных провирусом, стимулируют избыточную иммунную активацию, способствуя развитию хронической неспецифической патологии у больных ВИЧ-инфекцией [10].

В эксперименте показано, что клеточная линия, зараженная дефектным трансляционно активным провирусом с мутацией в сайте связывания CD4gp120, многократно клонированная, в течение нескольких лет сохраняла на своей поверхности антиген р24, т. е. имела признаки, характерные для продуктивной инфекции, в отсутствие синтеза вирионов ВИЧ. Дефектный трансляционно активный провирус также имел мутации, приводящие к развитию резистентности к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы [30].

Интегрированная ДНК ВИЧ обнаруживается в эффекторных CD4 Т-лимфоцитах, наивных Т-клетках, предшественниках Т-клеток памяти и субпопуляциях Т-клеток памяти: центральных Т-клетках памяти, переходных Т-клетках памяти (описаны только для CD4-лимфоцитов), эффекторных Т-клетках памяти. При проведении секвенирования установлено, что количество интактного провируса снижается в цепочке: эффекторные Т-клетки памяти, переходные Т-клетки памяти, наивные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти.

В целом основной объем интегрированной ДНК ВИЧ приходится на центральные и переходные Т-клетки памяти. В исследованиях показано, что у пациентов «длительных непрогрессоров» или с ранним началом лечения центральные Т-клетки памяти составляют основу резервуара ВИЧ. У пациентов с поздним началом лечения и низким уровнем CD4 Т-лимфоцитов ДНК ВИЧ преимущественно выявляется в переходных Т-клетках памяти. Переходные Т-клетки памяти обладают большей пролиферативной активностью, поэтому отсроченное начало лечения повышает вероятность роста резервуара за счет размножения переходных Т-клеток [29].

На сегодняшний день возможно определение размеров вирусного резервуара и его составляющих различными методами: полногеномное секвенирование ВИЧ, секвенирование сайтов интеграции ВИЧ, Alu-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, определение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ [37] (табл. 1).

Для решения научных и практических задач наиболее часто измеряется количество общей ДНК ВИЧ методом ПЦР в режиме реального времени. Количество ДНК ВИЧ делится на число клеток (чаще всего мононуклеаров крови). Обычно в литературе размер резервуара представляется как количество копий ДНК ВИЧ на  $1 \times 10^6$  клеток или значение десятичного логарифма на  $1 \times 10^6$  клеток [9].

**Формирование резервуара ВИЧ и его динамика**

Формирование резервуара ВИЧ происходит в первые дни-недели после инфицирования. Полностью предотвратить это процесс невозможно даже сверхранним началом терапии.

В экспериментальной модели (при заражении макак-резус через слизистую кишечника) при начале

**Таблица 1.** Методы определения размеров вирусного резервуара и его составляющих [37]

**Table 1.** Methods aimed to define the size of HIV reservoir and its components [37]

Составляющие резервуара инфекции	Полногеномное секвенирование	Секвенирование сайтов интеграции ВИЧ	Alu-ПЦР	ПЦР в режиме реального времени	Определение внутриклеточной РНК ВИЧ
Общая ДНК ВИЧ				+	
Неинтегрированная ДНК ВИЧ	+			+	
Интактный провирус	+	+	+	+	
«Мертвый» дефектный провирус	+	+	+	+	
Трансляционно активный дефектный вирус	+	+	+	+	+

лечения на 3-й день течения инфекции ДНК вируса иммунодефицита обезьян в крови не определялась, а выявлялась в Т-клетках лимфатических узлов и в клетках лимфоидной ткани кишечника в малом количестве [39].

При обследовании пациентов со стадией I ВИЧ-инфекции по классификации Fiebig (лабораторная классификация стадий острой ВИЧ-инфекции) выявлялась ДНК ВИЧ [3, 6, 7] (табл. 2).

У пациентов с острой ВИЧ-инфекцией размер резервуара ВИЧ менялся в зависимости от стадии по Fiebig. Количество общей ДНК ВИЧ у пациентов со стадией I ВИЧ составило в среднем 8 копий/ $10^6$  клеток в периферических мононуклеарах крови и 10 копий/ $10^6$  в лимфоидной ткани кишечника, а со стадией III – 550 копий/ $10^6$  и 336 копий/ $10^6$  соответственно [6, 7].

В когорте пациентов с острой ВИЧ-инфекцией (пациенты преимущественно со стадиями I-II по Fiebig), не получавших лечения, количество общей ДНК ВИЧ нарастало в течение 2 нед. с момента начала наблюдения, впоследствии значительных колебаний количества общей ДНК ВИЧ не отмечалось. Количество интегрированной ДНК ВИЧ нарастало первые 2 нед. наблюдения, затем снижалось к 4-й нед. наблюдения с последующим постепенным ростом. На 144-й нед. наблюдения количество интегрированной ДНК ВИЧ значительно превышало показатель, полученный на 4-й нед. наблюдения [4].

#### Влияние АРТ на размер резервуара

Пациенты с естественным контролем за ВИЧ (длительные непрогрессоры и элитные контроллеры) имели резервуар ВИЧ малого размера – от 30 до 200 копий ДНК ВИЧ на  $1 \times 10^6$  клеток. Сходный показатель (в среднем около 70 копий ДНК на  $1 \times 10^6$  клеток) имели пациенты, начавшие лечение в период острой ВИЧ-инфекции, у которых после прерывания терапии длительное время сохранялась неопределяемая вирусная нагрузка в крови (посттерапевтические контроллеры в когорте VISCONTI) [9, 19, 32].

Несмотря на малый размер резервуара, уровень интегрированной ДНК у элитных контроллеров возрастает с течением времени, как и у прогрессоров.

Назначение АРТ приводит к стабилизации количества интегрированной ДНК ВИЧ. Чем раньше

начата АРТ, тем ниже уровень интегрированной ДНК ВИЧ и у прогрессоров, и у элитных контроллеров [28].

В исследованиях продемонстрировали возможность уменьшения размера резервуара на фоне эффективной АРТ. Изменение размера резервуара оценивали на основании продолжительности периода полужизни резервуара – времени, за которое вдвое сокращается число провирусной ДНК ВИЧ в долгоживущих клетках-мишенях [16] или по абсолютному снижению количества ДНК ВИЧ в сроки, установленные дизайном исследования [4].

Анализ результатов в первом исследовании показал, что уменьшение размера резервуара происходило в две фазы вне зависимости от сроков начала лечения. В первой фазе в течение 2 лет – быстрое уменьшение количества ДНК ВИЧ при сопоставимом периоде полужизни резервуара у пациентов как с ранним, так и с поздним началом АРТ (113 и 146 дней соответственно). Во второй фазе количество ДНК ВИЧ снижалось значительно медленнее, период полужизни резервуара у пациентов с ранним и поздним началом АРТ значимо отличался (25 лет и 377 лет соответственно). После 4 лет наблюдения на фоне эффективной АРТ средний размер резервуара ДНК ВИЧ у пациентов с ранним и поздним началом АРТ составил 140 копий/ $10^6$  клеток и 690 копий/ $10^6$  клеток соответственно [9].

Во втором исследовании сравнивали размер резервуара в двух группах. Первая группа – пациенты с преимущественно стадиями I-II по Fiebig, не получавшие лечения. Вторая группа – пациенты со стадиями I-II или III-IV по Fiebig в приблизительно равном соотношении, начавшие лечение сразу после выявления ВИЧ. Количество общей ДНК ВИЧ на момент включения пациентов в исследование было ниже в первой группе (без лечения), что связано со сроком постановки диагноза. На 2-й нед. количество общей ДНК ВИЧ было в 20 раз ниже у пациентов второй группы (с лечением) по сравнению с пациентами первой группы (без лечения), на 48-й нед. – в 50 раз ниже, а к концу наблюдения на 144-й нед. – в 316 раз ниже. Количество интегрированной ДНК на 2, 48, 144-й нед. наблюдения было ниже в 25, 32, 100 раз соответственно. Во второй группе (с лечением) количество общей и интегрированной ДНК

**Таблица 2. Классификация острой ВИЧ-инфекции по Fiebig [1, 3]**

**Table 2. Classification of acute HIV infection as per Fiebig [1, 3]**

Стадия	РНК ВИЧ	p24	Ig M ВИЧ	WB	p31	Число дней от момента инфицирования
I	+	-	-	-	-	17 дней (13-28)
II	+	+	-	-	-	22 дня (18-34)
III	+	+	+	-	-	25 дней (22-37)
IV	+	+	+	сомнительный	-	31 день (27-43)
V	+	+	+	+	-	101 день (71-154)
VI	+	+	+	+	+	> 101 дня (101-180)

снижалось относительно стартового показателя в течение всего времени наблюдения [17].

Также в одном исследовании сравнивали отношение количества интегрированной ДНК ВИЧ к количеству общей ДНК ВИЧ у пациентов, начавших лечение в разные сроки от момента инфицирования. Коэффициент соотношения интегрированная/общая ДНК ВИЧ был наименьшим у пациентов с началом АРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции и наибольшим при позднем начале АРТ у пациентов с быстрой прогрессией заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что в периоде ранней инфекции значительную часть резервуара составляет неинтегрированная ДНК ВИЧ и резервуар еще не стабилен. Старт АРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции дает возможность контролировать образование неинтегрированной ДНК ВИЧ [36].

### **Размер резервуара – значимый фактор прогрессирования заболевания**

Размер резервуара до назначения АРТ является значимым фактором прогрессии заболевания. У пациентов среднее время от первичного обследования до прогрессии ВИЧ-инфекции (снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов до 350 кл/мкл или возникновение показаний к немедленному назначению АРТ) составило при низком уровне общей ДНК ВИЧ 187 мес. против 77,9 мес. при высоком уровне, при низком и высоком уровне интегрированной ДНК ВИЧ – 187,7 и 52 мес. соответственно [40].

У пациентов, не получавших лечение, количество общей ДНК ВИЧ, определенное через 6 мес. после сероконверсии, было прогностическим фактором скорости уменьшения числа CD4 Т-лимфоцитов вне зависимости от уровня вирусной нагрузки. При количестве ДНК ВИЧ 2 000 копий/10<sup>6</sup> клеток и более отмечалась высокая скорость снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов, при количестве ДНК ВИЧ около 1 000 копий/10<sup>6</sup> клеток – низкая [17].

При исследовании размера резервуара в сроки от 19 до 24 мес. после сероконверсии показано, что количество ДНК ВИЧ, превышающее 1 000 копий/10<sup>6</sup> клеток, увеличивает риски:

- развития вторичных заболеваний, характерных для III-IV стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения 2002 г. [3];
- снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл;
- смерти (более чем в 2 раза) [24].

При большом резервуаре происходит более быстрое восстановление уровня РНК ВИЧ после отмены терапии. У пациентов, начавших получать АРТ при уровне CD4 Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл и вирусной нагрузке менее 50 000 копий/мл, продолжительность периода от момента прерывания лечения до нарастания вирусной нагрузки зависела от количества общей ДНК ВИЧ при прерывании терапии: при ДНК ВИЧ более 150 копий/10<sup>6</sup> клеток этот период был статистически значимо более коротким [8].

Выявлена взаимосвязь между размером резервуара и Т-клеточной активацией. У пациентов больший размер резервуара до начала АРТ обуславливал более высокий уровень CD38<sup>+</sup>CD8 Т-лимфоцитов, являющихся маркерами хронического воспаления. Большой размер резервуара через 6 мес. после начала лечения коррелировал с высокой частотой экспрессии маркера пролиферации (антигена Ki-67) на поверхности CD8 Т-лимфоцитов [38].

Размер резервуара ВИЧ влияет на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Показана связь между количеством ДНК ВИЧ и развитием у пациентов ВИЧ-ассоциированной деменции или иных неврологических расстройств. Большой резервуар ВИЧ у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой являлся значимым фактором риска развития неврологической патологии [33].

Количество ДНК ВИЧ у детей, так же как и у взрослых, зависит от сроков начала лечения. У детей первого года жизни ежемесячная отсрочка начала АРТ приводит к увеличению количества ДНК ВИЧ на 13%. Малый размер резервуара в свою очередь коррелирует с длительной неопределяемой нагрузкой и низким риском неудачи лечения детей [35]. У перинатально инфицированных детей было показано, что в группе с непрерывным курсом лечения количество ДНК ВИЧ постоянно снижалось, тогда как при кратковременно прерванном курсе сохранялось на уровне до прекращения АРТ [26].

### **Современные стратегии воздействия на размер резервуара**

Резервуар ВИЧ не дает возможности излечить человека от ВИЧ-инфекции. Комбинированная АРТ позволяет уменьшать размер резервуара, более значимо при начале лечения на ранних сроках заболевания, но не позволяет полностью элиминировать провирусную ДНК. Современные стратегии по эрадикации резервуара ВИЧ можно разделить на два направления: “Shock and kill” и “Block and lock”.

Первое направление предполагает активацию транскрипции провируса и уничтожение пораженных клеток за счет цитопатических свойств вируса или иммунной системой человека [11]. В качестве средств активации провируса предложены лекарственные препараты из группы ингибиторов гистоновой деацетилазы (ИГДА) и агонисты протеиназы (АП) [13]. Результаты применения препаратов этих групп неоднозначны. При использовании препаратов ИГДА (панобинонат, варинонат, ромидепсин), несмотря на увеличение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ, статистически значимого снижения уровня общей и интегрированной ДНК ВИЧ в когорте в целом не отмечалось. Лишь в одном случае при применении ромидепсина снизился уровень общей и интегрированной ДНК ВИЧ [22, 23, 29, 31].

В недавнем исследовании применение никотинамида (ИГДА III класса) в сочетании с ауранофином (препарат золота) на фоне схем АРТ с включени-

ем долутегравира показало снижение уровня ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови [15].

Кроме того, для реализации стратегии “Shock and kill”, помимо активации клеток, необходимо добиваться адекватного цитотоксического ответа организма [29]. В экспериментальной модели изучено влияние препаратов из группы АП (простратина и бриостатина-1) на функцию НК-клеток. Элиминация НК-клетками пораженных CD4 Т-лимфоцитов происходит при воздействии простратина, но не бриостатина-1 [13].

Из вышеописанного ясно, что в настоящее время сложности в реализации стратегии “Shock and kill” заключаются в следующем:

- необходимость в активации несущих провирусную ДНК клеток одновременно с обеспечением адекватного цитотоксического ответа организма человека;

- невозможность активации клеток, несущих дефектные провирусы;

- снижение цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов при применении некоторых ИГДА и АП, что привело к развитию второго направления “Block and lock”.

Направление “Block and lock” предполагает достижение состояния глубокой латентности (с предотвращением спорадической реактивации ВИЧ) на фоне применения средств, повышающих латентность, то есть функциональное излечение ВИЧ-инфекции.

При проведении исследований *in vitro* и *ex vivo* кураксина CBV0100 показано, что данное вещество способно ингибировать репликацию ВИЧ и может быть использовано для достижения необратимой латентности [21].

Важным для развития стратегий по элиминации ВИЧ является выявление маркеров клеток, несущих провирусную ДНК. У подростков, перинатально инфицированных ВИЧ и имевших неопределя-

емую вирусную нагрузку на момент проведения исследования, резервуар ВИЧ находился преимущественно в CD32<sup>+</sup> CD4 Т-лимфоцитах [14]. В другом исследовании показано, что CD4 Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности белок PD-1, с высокой вероятностью имеют в своей структуре провирусную ДНК [34]. Рецепторы CD32 и/или PD-1 могут служить для выявления пула клеток, пораженных ВИЧ у детей, инфицированных перинатально [25].

На сегодняшний день недостаточно изучено влияние на размер резервуара конкретных схем АРТ. У пациентов, получавших четырехкомпонентную схему АРТ, состоящую из 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) + долутегравира + маравирока (ингибитора рецептора ССR5), отмечалось более выраженное снижение уровня обшей ДНК ВИЧ, чем у пациентов, получавших схему АРТ: 2НИОТ + долутегравира [15].

## Заключение

Анализ данных литературы, представленных в этом обзоре, показал, что резервуар ВИЧ является клинически значимым маркером течения ВИЧ-инфекции. Определение размера резервуара ВИЧ при постановке диагноза и в динамике позволяет оценить риски быстрой прогрессии заболевания, развития вторичных ВИЧ-ассоциированных и сопутствующих заболеваний, сделать выводы о давности заболевания, вероятности неэффективности противовирусной терапии.

Стратегии лечения, предполагающие полную эрадикацию ВИЧ из организма человека, являются на сегодняшний день одним из важных направлений научных исследований. Значительное уменьшение размера резервуара ВИЧ – основной показатель эффективности предлагаемых стратегий по излечению ВИЧ-инфекции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. - М.: РВалент, 2012. - с. 528.
2. Информационный бюллетень Юнэйдс, <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
3. Хоффман К., Рокштро Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. - М.: РВалент, 2012. - С. 738.
4. Ananworanich J., Chomont N., Eller L. A., Kroon E., Tovanabutra S., Bose M. et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early // ART. *EBioMedicine*. - 2016. - Vol. 11. - P. 68-72.
5. Ananworanich J., Robb M. L. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? // *J. Int. AIDS Soc.* - 2014. - Vol. 17. - 19859.
6. Ananworanich J., Sacdalan C. P., Pinyakorn S., Chomont N., de Souza M., Luekasemsuk T., Schuetz A., Krebs S. J., Dewar R., Jagodzinski L., Ubolyam S., Trichavaroj R., Tovanabutra S., Spudich S., Valcour V., Sereti I., Michael N.,

## REFERENCES

1. John G Bartlett, Joel E. Gallant, Paul A.Pharm. *Klinicheskiye aspekty VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: John G Bartlett, Joel E. Gallant, Paul A.Pharm. Medical Management of HIV Infection). Moscow, R. Valent Publ., 2012, pp. 528.
2. UNAIDS Information Bulletin. <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
3. Khoffman K., Rokshstro Y.K. *Lecheniye VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: C. Hoffmann, Y.K. Rockstroh. HIV Book). 2011, Moscow, R. Valent Publ., 2012, pp. 738.
4. Ananworanich J., Chomont N., Eller L. A., Kroon E., Tovanabutra S., Bose M. et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early. *ART. EBioMedicine*, 2016, vol. 11, pp. 68-72.
5. Ananworanich J., Robb M.L. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, vol. 17, 19859.
6. Ananworanich J., Sacdalan C.P., Pinyakorn S., Chomont N., de Souza M., Luekasemsuk T., Schuetz A., Krebs S.J., Dewar R., Jagodzinski L., Ubolyam S., Trichavaroj R., Tovanabutra S., Spudich S., Valcour V., Sereti I., Michael N.,

- Robb M., Phanuphak P., Kim J.H., Phanuphak N. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection // *J. Virus. Erad.* - 2016. - Vol. 2. - P. 43-48.
7. Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., Sereti I., de Souza M., Rerknimitr R., Dewar R., Marovich M., van Griensven F., Sekaly R., Pinyakorn S., Phanuphak N., Trichavaroj R., Rutvisuttinunt W., Chomchey N., Paris R., Peel S., Valcour V., Maldarelli F., Chomont N., Michael N., Phanuphak P., Kim J.H., RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7. - P. e33948.
8. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., Melard A., Girard P.-M. et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control // *Aids.* - 2015. - Vol. 29, № 15. - 2003-2007.
9. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A., Frange P., Melard A., Viard J.P. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2016. - Vol. 29, № 4. - P. 859-880. Published online 2016 Aug 24.
10. Baxter A.E., O'Doherty U., Kaufmann D.E. Beyond the replication competent HIV reservoir: transcription and translation-competent reservoirs // *Retrovirology.* - 2018. - Vol. 15. - P. 18. Published online 2018 Feb 2.
11. Blankson J.N., Persaud D., Siliciano R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection // *Ann. Rev. Med.* - 2002. - Vol. 53. - P. 557-593.10.1146.
12. Deeks S.G. HIV: shock and kill // *Nature.* - 2012. - № 487. - P. 439-440.10.1038/487439a.
13. Desimio M.G., Giuliani E., Ferraro A.S., Adorno G., Doria M. In vitro exposure to prostratin but not bryostatin-1 improves natural killer cell functions including killing of CD4<sup>+</sup> T cells harboring reactivated human immunodeficiency virus // *Front Immunol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 1514.
14. Dhummakupt A., Siems L.V., Singh D., Chen Y.H., Anderson T., Collinson-Streng A., Zhang H., Patel P., Agwu A., Persaud D. The latent HIV reservoir resides primarily in CD32- CD4<sup>+</sup> T cells in perinatally, HIV-infected adolescents with long-term virologic suppression // *J. Infect. Dis.* 2019. - Vol. 219, № 1. - P. 80-88.
15. Giron L.B., Hunter J., Galinskas J., Dias D., Ferreira P.R.A., Tenore S., Gosuen G., Samer S., Arif M.S., Libera E.D., Savarino A., Janini L.M.R., Sucupira M.C.A., Diaz R.S. Auranofin plus nicotinamide impact HIV reservoir among ART suppressed HIV individuals. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
16. Golob J., Stern J., Holte S. et al. «HIV reservoir size and decay in 114 individuals with suppressed plasma virus for at least seven years: correlation with age and not ARV regimen» IDWeek 2016, October 26-30, 2016, New Orleans. 953.
17. Goujard C., Bonarek M., Meyer L., Bonnet F., Chaix M.L., Deveau C., Sinet M., Galimand J., Delfraissy J.F., Venet A., Rouzioux C., Morlat P. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients // *Clin. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 42. - P. 709-715.
18. Goulder P.J., Lewin S.R., Leitman E.M. Paediatric HIV infection: the potential for cure // *Nat. Rev. Immunol.* - 2016. - Vol. 16, № 4. - P. 259-271. doi: 10.1038/nri.2016.19. Epub 2016 Mar 14.
19. Hocqueloux L., Monceaux V., Avettand-Fènoël V., Orr S., Boufassa F., Lambotte O., Prazuck T., Mialhes P., Salmon D., Lascoux-Combes C., Lafeuillade A., Meyer L., Müller-Trutwin M., Rouzioux C., Sae A. Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers // ANRS VISCONTI study. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
20. Imamichia H., Dewarb R.L., Adelsberger J.W., Rehma C.A., O'Doherty U., Paxinos E.E. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2016. - Vol. 113, № 31. - P. 8783-8788. Published online 2016 Jul 18.
21. Jean M.J., Hayashi T., Huang H., Brennan J., Simpson S., Purmal A., Gurova K., Keefer M.C., Kobie J.J., Santoso N.G., Zhu J. Curaxin CBL0100 Blocks HIV-1 replication and reactivation through inhibition of viral transcriptional elongation // *Front Microbiol.* - 2017. - Vol. 8.
22. Leth S., Schleimann M.H., Nissen S.K., Højen J.F., Olesen R., Graversen M.E., Jørgensen S., Kjær A.S., Denton P.W., Mørk A., Sommerfelt M.A., Krogsgaard K., Østergaard L., Rasmussen T.A., Tolstrup M.S.O. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial // *Lancet HIV.* - 2016. - Vol. 3. - P. e463-e472.
23. Mexas A.M., Graf E.H., Pace M.J., Yu J.J., Pappasavvas E., Azzoni L. et al. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials // *AIDS.* - 2012. - Vol. 26. - P. 2295-2306.
- Robb M., Phanuphak P., Kim J.H., Phanuphak N. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J. Virus. Erad.*, 2016, vol. 2, pp. 43-48.
7. Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., Sereti I., de Souza M., Rerknimitr R., Dewar R., Marovich M., van Griensven F., Sekaly R., Pinyakorn S., Phanuphak N., Trichavaroj R., Rutvisuttinunt W., Chomchey N., Paris R., Peel S., Valcour V., Maldarelli F., Chomont N., Michael N., Phanuphak P., Kim J.H., RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*, 2012, vol. 7, pp. e33948.
8. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., Melard A., Girard P.M. et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *Aids*, 2015, vol. 29, no. 15, pp. 2003-2007.
9. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A., Frange P., Melard A., Viard J.P. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 859-880. Published online 2016 Aug 24.
10. Baxter A.E., O'Doherty U., Kaufmann D.E. Beyond the replication competent HIV reservoir: transcription and translation-competent reservoirs. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, pp. 18. Published online 2018 Feb 2.
11. Blankson J.N., Persaud D., Siliciano R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Ann. Rev. Med.*, 2002, vol. 53, pp. 557-593.10.1146.
12. Deeks S.G. HIV: shock and kill. *Nature*, 2012, no. 487, pp. 439-440.10.1038/487439a.
13. Desimio M.G., Giuliani E., Ferraro A.S., Adorno G., Doria M. In vitro exposure to prostratin but not bryostatin-1 improves natural killer cell functions including killing of CD4<sup>+</sup> T cells harboring reactivated human immunodeficiency virus. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 1514.
14. Dhummakupt A., Siems L.V., Singh D., Chen Y.H., Anderson T., Collinson-Streng A., Zhang H., Patel P., Agwu A., Persaud D. The latent HIV reservoir resides primarily in CD32- CD4<sup>+</sup> T cells in perinatally, HIV-infected adolescents with long-term virologic suppression. *J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 219, no. 1, pp. 80-88.
15. Giron L.B., Hunter J., Galinskas J., Dias D., Ferreira P.R.A., Tenore S., Gosuen G., Samer S., Arif M.S., Libera E.D., Savarino A., Janini L.M.R., Sucupira M.C.A., Diaz R.S. Auranofin plus nicotinamide impact HIV reservoir among ART suppressed HIV individuals. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
16. Golob J., Stern J., Holte S. et al. «HIV reservoir size and decay in 114 individuals with suppressed plasma virus for at least seven years: correlation with age and not ARV regimen» IDWeek 2016, October 26-30, 2016, New Orleans. 953.
17. Goujard C., Bonarek M., Meyer L., Bonnet F., Chaix M.L., Deveau C., Sinet M., Galimand J., Delfraissy J.F., Venet A., Rouzioux C., Morlat P. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 42, pp. 709-715.
18. Goulder P.J., Lewin S.R., Leitman E.M. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 259-271. doi: 10.1038/nri.2016.19. Epub 2016 Mar 14.
19. Hocqueloux L., Monceaux V., Avettand-Fènoël V., Orr S., Boufassa F., Lambotte O., Prazuck T., Mialhes P., Salmon D., Lascoux-Combes C., Lafeuillade A., Meyer L., Müller-Trutwin M., Rouzioux C., Sae A. Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers. ANRS VISCONTI study. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
20. Imamichia H., Dewarb R.L., Adelsberger J.W., Rehma C.A., O'Doherty U., Paxinos E.E. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2016, vol. 113, no. 31, pp. 8783-8788. Published online 2016 Jul 18.
21. Jean M.J., Hayashi T., Huang H., Brennan J., Simpson S., Purmal A., Gurova K., Keefer M.C., Kobie J.J., Santoso N.G., Zhu J. Curaxin CBL0100 Blocks HIV-1 replication and reactivation through inhibition of viral transcriptional elongation. *Front Microbiol.*, 2017, vol. 8.
22. Leth S., Schleimann M.H., Nissen S.K., Højen J.F., Olesen R., Graversen M.E., Jørgensen S., Kjær A.S., Denton P.W., Mørk A., Sommerfelt M.A., Krogsgaard K., Østergaard L., Rasmussen T.A., Tolstrup M.S.O. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV*, 2016, vol. 3, pp. e463-e472.
23. Mexas A.M., Graf E.H., Pace M.J., Yu J.J., Pappasavvas E., Azzoni L. et al. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials. *AIDS*, 2012, vol. 26, pp. 2295-2306.

24. Minga A. K., Anglaret X., d' Aquin Toni T., Chaix M. L., Dohoun L., Abo Y., Coulibaly A., Duvignac J., Gabillard D., Rouet F., Rouzioux C. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2008. - Vol. 48. - P. 350-354.
25. Noto A., Procopio F. A., Banga R., Suffiotti M., Corpataux J. M., Cavassini M., Fenwick C., Gottardo R., Perreau M., Pantaleo G. CD32+ and PD-1+ lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals // *J. Virol.* - 2018. - Vol. 92, № 20.
26. Pankau M. D. Decay of HIV DNA in the reservoir and the impact of short treatment interruption in Kenyan infants // *Open. Forum. Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 5, № 1. ofx268.
27. Pierson T., McArthur J., Siliciano R. F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy // *Ann. Rev. Immunol.* - 2000. - Vol. 18. - P. 665-708.
28. Pinzone M. R., Graf E., Lynch L., McLaughlin B., Hecht F. M., Connors M. et al. Monitoring integration over time supports a role for CTL and ongoing replication as determinants of reservoir size // *J. Virol.* - 2016. - Vol. 90, № 23.
29. Pinzone M. R., O'Doherty U. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained // *Retrovirology* - 2018. - Vol. 15, № 22. Published online 2018 Feb 17.
30. Quan Y., Xu H., Wainberg M. A. Defective HIV-1 quasispecies in the form of multiply drug-resistant proviral DNA within cells can be rescued by superinfection with different subtype variants of HIV-1 and by HIV-2 and SIV // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2014. - Vol. 69, № 1. - P. 21-27.
31. Rasmussen T. A., Tolstrup M., Brinkmann C. R., Olesen R., Erikstrup C., Solomon A., Winckelmann A., Palmer S., Dinarello C., Buzon M., Lichterfeld M., Lewin S. R., Østergaard L. S. O. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial // *Lancet HIV*. - 2014. - Vol. 1. - P. e13-e21.
32. Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Girault I., Lecuroux C., Potard V., Versmisse P., Melard A., Prazuck T., Descours B., Guergnon J., Viard J., Boufassa F., Lambotte O., Goujard C., Meyer L., Costagliola D., Venet A., Pancino G., Autran B., Rouzioux C., ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy // *PLoS Pathog.* - 2013. - Vol. 9. - P. e1003211.
33. Shiramizu B., Williams A. E., Shikuma C., Valcour V. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2009. - Vol. 21, № 1. - P. 68-74.
34. Sperk M., Domselaar R. V., Neogi U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in HIV-1 infection // *Int. J. Mol. Sci.* - 2018. - Vol. 19, № 7.
35. Tagarro A., Chan M., Zangari P., Ferns B., Foster C., De Rossi A., Nastouli E., Muñoz-Fernández M. A., Gibb D., Rossi P., Giaquinto C., Babiker A., Fortuny C., Freguja R., Cotugno N., Judd A., Noguera-Julian A., Navarro M. L., Mellado M. J., Klein N., Palma P., Rojo P. Early and highly suppressive ART are main factors associated with low viral reservoir in european perinatally HIV infected children // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2018. - Vol. 79, № 2. - P. 269-276.
36. Tremeaux P., Lenfant T., Boufassa F., Essat A., Melard A., Gousset M., Delelis O., Viard J.-P., Bary M., Goujard C., Rouzioux C., Meyer L., Avettand-Fenoel V. Increasing contribution of integrated forms to total HIV1-DNA in blood, in primary infection during natural history - ANRS PRIMO and SEROCO cohorts. AIDS Conference. Amsterdam. Jul. 2018.
37. Wang Z., Simonetti F. R., Siliciano R. F., Laird G. M. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir // *Retrovirology*. - 2018. - Vol. 15, № 21. Published online 2018 Feb 13.
38. Weiss L., Chevalier M. F., Assoumou L., Didier C., Girard P. M., Piketty C., Costagliola D., Rouzioux C. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection // *AIDS*. - 2014. - Vol. 28. - P. 1683-1687.
39. Whitney J. B. Rapid Seeding of the viral reservoir prior to SIV viremia in rhesus monkeys // *Nature*. - 2014. - Vol. 512(7512). - P. 74-77. Published online 2014 Jul 20.
40. Williams J. P., Hurst J., Stöhr W., Robinson N., Brown H., Fisher M. et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control // *Elife*. - 2014. - Vol. 3. - P. e03821.
24. Minga A.K., Anglaret X., d' Aquin Toni T., Chaix M.L., Dohoun L., Abo Y., Coulibaly A., Duvignac J., Gabillard D., Rouet F., Rouzioux C. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2008, vol. 48, pp. 350-354.
25. Noto A., Procopio F.A., Banga R., Suffiotti M., Corpataux J.M., Cavassini M., Fenwick C., Gottardo R., Perreau M., Pantaleo G. CD32+ and PD-1+ lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *J. Virol.*, 2018, vol. 92, no. 20.
26. Pankau M.D. Decay of HIV DNA in the reservoir and the impact of short treatment interruption in Kenyan infants. *Open. Forum Infect. Dis.*, 2018, vol. 5, no. 1, ofx268.
27. Pierson T., McArthur J., Siliciano R.F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Ann. Rev. Immunol.*, 2000, vol. 18, pp. 665-708.
28. Pinzone M.R., Graf E., Lynch L., McLaughlin B., Hecht F.M., Connors M. et al. Monitoring integration over time supports a role for CTL and ongoing replication as determinants of reservoir size. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 23.
29. Pinzone M.R., O'Doherty U. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, no. 22. Published online 2018 Feb 17.
30. Quan Y., Xu H., Wainberg M.A. Defective HIV-1 quasispecies in the form of multiply drug-resistant proviral DNA within cells can be rescued by superinfection with different subtype variants of HIV-1 and by HIV-2 and SIV. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 21-27.
31. Rasmussen T.A., Tolstrup M., Brinkmann C.R., Olesen R., Erikstrup C., Solomon A., Winckelmann A., Palmer S., Dinarello C., Buzon M., Lichterfeld M., Lewin S.R., Østergaard L.S.O. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial. *Lancet HIV*, 2014, vol. 1, pp. e13-e21.
32. Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Girault I., Lecuroux C., Potard V., Versmisse P., Melard A., Prazuck T., Descours B., Guergnon J., Viard J., Boufassa F., Lambotte O., Goujard C., Meyer L., Costagliola D., Venet A., Pancino G., Autran B., Rouzioux C., ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, pp. e1003211.
33. Shiramizu B., Williams A.E., Shikuma C., Valcour V. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 68-74.
34. Sperk M., Domselaar R.V., Neogi U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in HIV-1 infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 7.
35. Tagarro A., Chan M., Zangari P., Ferns B., Foster C., De Rossi A., Nastouli E., Muñoz-Fernández M.A., Gibb D., Rossi P., Giaquinto C., Babiker A., Fortuny C., Freguja R., Cotugno N., Judd A., Noguera-Julian A., Navarro M.L., Mellado M.J., Klein N., Palma P., Rojo P. Early and highly suppressive ART are main factors associated with low viral reservoir in european perinatally HIV infected children. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2018, vol. 79, no. 2, pp. 269-276.
36. Tremeaux P., Lenfant T., Boufassa F., Essat A., Melard A., Gousset M., Delelis O., Viard J.P., Bary M., Goujard C., Rouzioux C., Meyer L., Avettand-Fenoel V. Increasing contribution of integrated forms to total HIV1-DNA in blood, in primary infection during natural history - ANRS PRIMO and SEROCO cohorts. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
37. Wang Z., Simonetti F.R., Siliciano R.F., Laird G. M. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, no. 21. Published online 2018 Feb 13.
38. Weiss L., Chevalier M.F., Assoumou L., Didier C., Girard P.M., Piketty C., Costagliola D., Rouzioux C. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2014, vol. 28, pp. 1683-1687.
39. Whitney J.B. Rapid Seeding of the viral reservoir prior to SIV viremia in rhesus monkeys. *Nature*, 2014, vol. 512(7512), pp. 74-77. Published online 2014 Jul 20.
40. Williams J.P., Hurst J., Stöhr W., Robinson N., Brown H., Fisher M. et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife*, 2014, vol. 3, pp. e03821.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.  
Тел.: 8 (495) 622 98-28.

**Веселова Е. И.**

младший научный сотрудник отдела инфекционной патологии.

**Каминский Г. Д.**

доктор медицинских наук,  
руководитель отдела инфекционной патологии.

**Самойлова А. Г.**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.

**Васильева И. А.**

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Поступила 24.11.2018

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia  
Build. 2, 4, Dostoevsky St.,  
Moscow.  
Phone: +7 (495) 62298-28.

**Veselova E.I.**

Junior Researcher  
of Infectious Pathology Department.

**Kaminskiy G.D.**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Infectious Pathology Department.

**Samoylova A.G.**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.

**Vasilyeva I.A.**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Submitted as of 24.11.2018