

## Активность реакций липопероксидации – антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор)\*

Никитина О.А.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Никитина Ольга Андреевна, e-mail: [olga\\_tolpygina@mail.ru](mailto:olga_tolpygina@mail.ru)

### Резюме

Изменение активности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной системы защиты (ПОЛ–АОЗ) является важной метаболической характеристикой при различных заболеваниях, в том числе при инфицировании вирусом иммунодефицита человека. Высокая медико-социальная и экономическая значимость ВИЧ-инфекции определяется широким распространением и тяжелым течением заболевания. Ежегодно в мире регистрируются до 2,7 млн новых случаев инфицирования. Рост распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации во многом обусловлен преобладанием полового пути передачи (50,3 %). В последние годы значительно выросла доля женщин репродуктивного возраста, зараженных ВИЧ, что влечет за собой проблему увеличения числа случаев передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов.

По данным ряда авторов установлено, что у больных ВИЧ-инфекцией происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне истощения активности антиоксидантной системы защиты. Наличие при вирусе иммунодефицита человека ко-инфекций, сопутствующих заболеваний и других негативных факторов могут усугублять течение данного рода реакций.

В статье представлен обзор и анализ данных литературы последних лет по исследованиям особенностей изменений показателей свободнорадикального окисления при ВИЧ-инфекции. Изучение процессов ПОЛ–АОЗ при ВИЧ-инфекции является необходимым и может выступать как новый подход в профилактике осложнений и лечении данного заболевания.

При написании обзора была использована база данных научной электронной библиотеки eLibrary.Ru, ключевые слова: ВИЧ, липопероксидация, перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита; фильтры: годы публикации 2010–2020 гг., публикации, имеющие полный текст, публикации доступные для просмотра; англоязычная база данных медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), ключевые слова: HIV, lipid peroxidation, antioxidant protection, antioxidants, oxidative stress, human immunodeficiency virus.

**Ключевые слова:** свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов, окислительный стресс, антиоксидантная защита, ВИЧ, инфекции

**Для цитирования:** Никитина О.А. Активность реакций липопероксидации-антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 124-132. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.14.

## Activity of Lipoperoxidation – Antioxidant Protection Reactions in Patients with HIV Infection (Review)

Nikitina O.A.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Nikitina, e-mail: [olga\\_tolpygina@mail.ru](mailto:olga_tolpygina@mail.ru)

### Abstract

Changes in the activity of the lipid peroxidation – the antioxidant defense system is an important metabolic characteristic in various diseases, including infection with the human immunodeficiency virus. The high medical, social and economic significance of HIV infection is determined by the widespread and severe course of the disease. Up to 2.7 million new infections are registered in the world every year. The increase in the prevalence of HIV infection in the Russian Federation is largely due to the prevalence of sexual transmission (50.3 %). In recent years, the proportion of women of reproductive age who are infected with HIV has significantly increased, which entails the problem of an increase in the number of cases of HIV transmission from mother to child during pregnancy and childbirth.

According to a number of authors, it was found that in patients with HIV infection there is an intensification of the processes of lipid peroxidation, against the background of depletion of the activity of the antioxidant defense system. The presence of co-infections in the human immunodeficiency virus, concomitant diseases and other negative factors can aggravate the course of this kind of reactions.

The article presents a review and analysis of recent literature data on studies of the features of changes in free radical oxidation indicators in HIV infection. The study of LPO–AOD processes in HIV infection is necessary and can act as a new approach in the prevention of complications and treatment of this disease.

When writing the review, the database of the scientific electronic library (eLibrary.Ru) was used, the keywords were HIV, lipid peroxidation, lipid peroxidation, free radical oxidation, antioxidant protection; filters: publication years 2010–2020, publications with full text, publications available for viewing; An English-language database of medical

\* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

and biological publications created by the NCBI, keywords: HIV, lipid peroxidation, antioxidant protection, antioxidants, oxidative stress, human immunodeficiency virus.

**Key words:** free radical oxidation, lipid peroxidation, oxidative stress, antioxidant defense, HIV, infections

**For citation:** Nikitina O.A. Activity of Lipoperoxidation – Antioxidant Protection Reactions in Patients with HIV Infection (Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 124-132. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.14.

### МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КАК ОДИН ИЗ ВИДОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

При патологических состояниях в организме баланс в системе ПОЛ–АОЗ изменяется, приводя к развитию окислительного стресса. В любой клетке живого организма есть условия для осуществления процессов перекисного окисления липидов: это наличие субстратов – полиеновых липидов, а также инициаторов и катализаторов – активных форм кислорода и ионов металлов с переменной валентностью. В то же время в норме содержание продуктов ПОЛ в организме невелико. При физиологических условиях в организме наблюдается равновесие между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты. Дисбаланс приводит к развитию окислительного стресса, который формируется вследствие антиоксидантной недостаточности и становится основой для нарушения целостности мембранных структур клеток и тканей. Именно эти процессы являются стартовой точкой для формирования метаболических нарушений и развития патологических процессов.

Нарушение системы ПОЛ–АОЗ сопровождается или является причиной более 200 заболеваний у человека [1]. В литературе последнего десятилетия имеются данные, свидетельствующие о том, что ВИЧ-инфекцию также можно отнести к «свободнорадикальным» болезням [2, 3, 4].

### АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И МЕХАНИЗМЫ ИХ ОБРАЗОВАНИЯ

В условиях оптимального функционирования дыхательной цепи митохондрий большая часть электронов (до 95–99 %) при последнем этапе переноса с участием цитохромоксидазы акцептируется на кислороде с образованием воды и макроэргических фосфатов [5]. Оставшиеся электроны посредством шунтирующих механизмов также акцептируются на кислороде, причем к каждой молекуле кислорода присоединяется не четыре электрона, а 1–3 с образованием частиц, в том числе имеющих неспаренные электроны, т. е. радикалов. Среди кислородных радикалов наибольшее значение имеют супероксиданион-радикал ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ), пергидроксильный радикал ( $HO_2\cdot$ ), пероксильный радикал ( $ROO\cdot$ ).

Кроме радикалов в процессах свободнорадикального окисления (СРО) важную роль играют такие нейтральные молекулы как пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), анион гипохлорной кислоты ( $OCl^-$ ), кислород в возбужденном состоянии, или синглетный кислород ( $^1O_2$ ). Высокой окислительной активностью обладает также озон ( $O_3$ ) [6], успешно применяющийся в настоящее время для изучения тонких механизмов липопероксидации. Все эти нейтральные молекулы и радикальные частицы объединяются под названием «активные формы кислорода» (АФК).

Супероксиданион-радикал является триггерным эндогенным агентом начала реакций СРО, приводящих к генерации большинства АФК. Его основными метабо-

лическими источниками являются дыхательная цепь митохондрий, NADPH-оксидазы фагоцитирующих и нефагоцитирующих клеток, ксантинооксидаза, цитохром  $P_{450}$ , цитохром с, микросомальные монооксигеназы [7] и структуры аппарата Гольджи [8]. Этот радикал образуется также как интермедиат при окислении целого ряда биологически активных соединений, к которым относятся вещества, содержащие сульфгидрильные группы, а также катехоламины, флавины, хиноны, ксенобиотики и многие другие соединения [9].

В водном растворе супероксидный радикал быстро дисмутирует и приводит к образованию пероксида водорода и кислорода [5]. Пероксид водорода, несмотря на свою небольшую токсичность, в присутствии металлов переменной валентности может образовывать один из наиболее реакционноспособных радикалов кислорода и АФК – гидроксильный радикал [7]. Кстати, этот радикал в реакции Габера – Вейса образуется также при взаимодействии двух относительно мало активных АФК – пероксида водорода и супероксидного радикала. В этом случае, вероятно, имеет место подмеченная многими исследователями закономерность о том, что вторичные радикалы, как правило, значительно более активны в биологическом отношении, по сравнению с первичными, из которых они произошли.

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ГЕНЕРАЦИИ АФК

Обнаружение в свое время высокоактивных радикалов кислорода и азота и, особенно, гидроксильного радикала, привело к широкой дискуссии о значении АФК для метаболизма клеток и в целом для организма [10]. В начале преобладала точка зрения о негативной роли АФК в этиопатогенезе самых разнообразных заболеваний, затем появились хорошо аргументированные исследования, доказывающие важные физиологические аспекты генерации АФК. Дискуссия закончилась тем, что обе стороны по-своему оказались правы, так как изучаемое явление, как и любое явление в науке, необходимо рассматривать, по крайней мере, с двух сторон [11].

Другими словами, генерация АФК в своей эволюционной основе представляет собой ценное приобретение для расширения возможностей регуляции метаболических систем и адаптации целостного организма (от бактерий до человека), но при изменении количественных параметров интенсивности регулирующего сигнала это приводит к противоположному эффекту [12].

Активные формы кислорода являются продуктами нормального метаболизма, а их функцию можно обозначить как редокс-мессенджерную в процессе внутриклеточной регуляции, в то время как их избыток индуцирует модификацию клеточных макромолекул, ингибирует функции структурных и функциональных белков и способствует клеточной смерти. Кроме того, различные редокс-системы, такие как глутатион, тиоредоксин и редокс-пара пиридиновых нуклеотидов, участвуют в клеточной сигнализации и модуляции клеточной функции,

включая апоптическую клеточную смерть, которая рассматривается как физиологическое явление [13].

Активные формы кислорода, кроме упомянутых функций, в физиологических условиях выполняют и другие многочисленные функции, участвуя в регуляции тонуса сосудов, синтезе простагландинов, эстрогенов и других эйкозаноидов, обеспечивают микробицидное действие фагоцитов [5], обновляют компоненты биологических мембран и макромолекул клеток [14], принимают участие в холодовой адаптации, оптимизируют состояние после физических нагрузок [15], являются необходимым условием для проведения нервного импульса [10].

Особенно важно отметить, что высокая реакционная способность и короткое время жизни АФК делает их ценнейшим инструментом для сигналинга в наноразмерном режиме [14, 16]. Любопытно, что в некоторых случаях в процессе передачи редокс-сигнала о гибели, этот сигнал может трансформироваться в сигнал выживания, что лишний раз свидетельствует о фундаментальной роли генерации активных форм кислорода не только на молекулярном, но и на организменном уровне.

### ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ

Как мы уже указывали выше, физическая природа активных форм кислорода предполагает возможность кардинальных перестроек метаболизма, в основе которых лежат процессы окислительной модификации ключевых макро- и низкомолекулярных компонентов любой клетки. Среди биологических молекул, которые подвергаются модификации под влиянием активных форм кислорода, в первую очередь внимание исследователей нацелено на большую группу неполярных, гетерогенных по химическому составу и функциям соединений, объединяемых под термином липиды [17]. Мишенью для действия АФК в мембранных и плазматических липидах являются полиненасыщенные жирные кислоты, содержащие несколько изолированных двойных связей и, по определению,

чувствительных к реакциям радикального окисления [10]. Поскольку процесс окисления с участием АФК отличается от классического  $\beta$ -окисления жирных кислот, сопровождаясь образованием перекисных интермедиатов, его предложено называть перекисным окислением липидов (ПОЛ).

ПОЛ по целому ряду признаков является классическим свободнорадикальным цепным процессом, поскольку для него характерны те же стадии, что и у других свободнорадикальных реакций (СРР): инициация, продолжение цепи, разветвление и обрыв цепей вследствие рекомбинации радикалов, также образующихся при липопероксидации [18]. На рисунке 1 указана стадия, на которой образуются алкильные, алкоксильные и пероксильные радикалы, которые участвуют в продолжении цепных реакций ПОЛ и без которых существование этой системы было бы невыносимо.

Установлено, что перекисное окисление липидов это преимущественно неферментативный (параметаболитический), аскорбатзависимый процесс, активируемый ионами металлов переменной валентности ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{+1}$ ).

Активные формы кислорода достаточно эффективно взаимодействуют с углеводородными цепями липидов, причем скорость реакции отрыва водорода (по соседству с двойной связью) от этих цепей близка к диффузионно-контролируемой, что сопровождается образованием неспаренного электрона и трансформацией изолированных двойных связей в конъюгированные [20]. Это приводит к повышению термодинамической стабильности сопряженных систем и объясняет появление таких структур, как сопряженные диены и триены, и других, являющихся маркерами активности липопероксидации, количественное измерение которых позволяет объективизировать интенсивность процессов ПОЛ [10].

Образование гидроперекиси  $ROOH$  при ПОЛ обеспечивается, как мы уже говорили, за счет отрыва атома водорода от  $RH$  и восстановления радикала  $RO\cdot$ . Таким образом, в реакции взаимодействия углеводородного радикала с кислородом свободнорадикальный центр  $R$

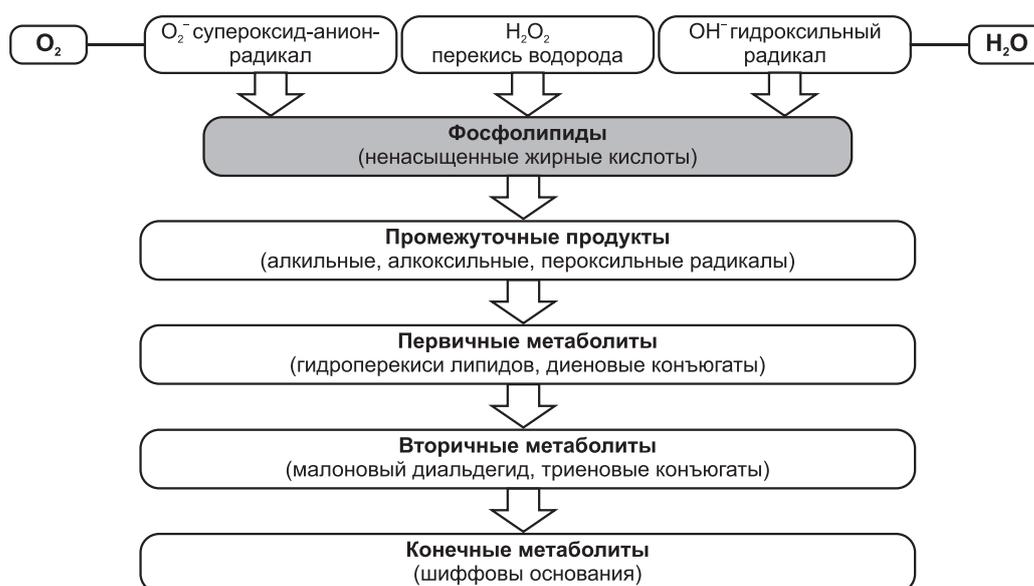


Рис. 1. Схема перекисного окисления липидов с обозначением основных интермедиатов [19]

Fig. 1. Diagram of lipid peroxidation with the designation of the main intermediates [19]

не погибает, а образуется вновь из неокисленной молекулы субстрата. Подобные реакции относятся к цепным, а число таких циклов, которое успевает совершить свободнорадикальный центр до момента его гибели, называют длиной цепи или числом оборота цепи.

ПОЛ, как один из видов свободнорадикального окисления, при низкой скорости генерации различных интермедиатов играет важную физиологическую роль в оптимизации функционирования различных клеточных и метаболических структур. Это в первую очередь касается участия ПОЛ в биосинтезе разнообразных регуляторных факторов (эйкозаноиды, гормоны), обновления мембранных структур, сигнальной функции, обеспечения апоптоза, изменения свойств таких мембранных белков, как транспортные  $Ca^{2+}$ -АТФазы, цитохромы  $P_{450}$ ,  $b_5$ ,  $c$ , глюкозы-6-фосфатазы, моноаминоксидазы, фосфолипазы, родопсин и др. [20].

Таким образом, в предыдущем разделе мы показали, что в процессе эволюции за счет оттока части электронов из электронпереносящих цепей митохондрий и микросом практически всех эукариотов сформировался физиологический механизм генерации АФК, который лежит в основе свободнорадикального окисления, одним из представителей которого является перекисное окисление липидов. Учитывая определенную специфику липидов и входящих в их состав длинноцепочечных жирных кислот, содержащих несколько двойных связей, нет ничего удивительного в том, что под влиянием экзогенных (ультрафиолетовая и ионизирующая радиация, ксенобиотики, переживание классических стрессов по Г. Селье и др.) и эндогенных (ферментативных) факторов, система ПОЛ активируется, а это может приводить к различным негативным последствиям.

Современная наука и клиническая практика убедительно свидетельствуют нам о том, что одним из компонентов этиологии и патогенеза многих заболеваний у человека является чрезмерная активация процессов липопероксидации. В отдельных, относительно редких, случаях гиперактивация ПОЛ является ведущим метаболическим синдромом. К таким случаям можно отнести лучевую болезнь, отравления хлорированными углеводородами и другими ксенобиотиками. Так, по данным Меньшиковой Е.Б. с соавт., установлено, что то или иное участие активация ПОЛ принимает в этиопатогенезе более чем 200 нозологических форм, причём этот список постоянно расширяется [1]. Этот перечень включает в себя широчайший диапазон соматических, сердечно-сосудистых, неврологических, нейродегенеративных (включая болезнь Альцгеймера), психических, онкологических, инфекционных (включая ВИЧ) и многих других синдромов и нозологических форм [21, 22, 23]. Таким образом, не будет преувеличением полагать, что у всех значимых заболеваний человека и животных в качестве неспецифического метаболического синдрома можно обнаружить активацию или гиперактивацию процессов ПОЛ.

#### **ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Заболеемость ВИЧ-инфекцией во всём мире продолжает неуклонно расти. К концу 2017 г. с начала эпидемии заразились более 77 млн человек (оценочный диапазон – 60–100 млн) и более 35 млн человек (оце-

ночный диапазон – 25–50 млн) умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ/СПИД [24]. По данным ЮНЭЙДС на конец 2019 г., общее количество людей, живущих с ВИЧ/СПИД, в странах мира составило 38,0 млн (оценочный диапазон – 31,6–44,5 млн). Число новых случаев заражения ВИЧ составило 1,7 млн (оценочный диапазон – 1,2–2,2 млн). По состоянию на 30 июня 2020 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте среди граждан Российской Федерации составило 1 465 102 человека [25]. По сравнению с 1990 г. распространённость ВИЧ-инфекции среди населения земного шара выросла почти в три раза [26]. Заражение ВИЧ-инфекцией и смертность от данного заболевания во всём мире сделали данную пандемию одной из самых разрушительных в истории человечества.

В настоящее время имеется ряд исследований, посвящённых изучению состояния системы перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты крови при различных заболеваниях [1, 3, 27], в том числе при ВИЧ-инфекции [4, 28, 29, 30].

Инфекция вирусом иммунодефицита человека вызывает иммунный ответ, при котором нейтрофилы продуцируют активные формы кислорода для защиты от вторжения патогенов. Следовательно, непропорционально высокие уровни АФК, по сравнению с антиоксидантами, приводят к окислительному стрессу, который играет ключевую роль в прогрессировании и патогенезе ВИЧ-инфекции. Данные многих исследований выявили метаболические маркеры, указывающие на развитие окислительного стресса при вирусе иммунодефицита [31, 32, 33]. Установлены связи между повышенным содержанием активных форм кислорода и пониженным содержанием антиоксидантов во время ВИЧ-инфекции, а также последующим применением высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ). Существует тесная взаимосвязь между статусом оксидативного стресса и инфекцией/прогрессированием ВИЧ, как по отдельности, так и в присутствии комбинированной антиретровирусной терапии.

При исследовании сыворотки крови больных ВИЧ-инфекцией В.В. Костюшовым с соавт. установлено преобладание прооксидантных реакций уже на самых ранних стадиях, а также определены лабораторные признаки окислительной модификации липопротеидов [34]. Также отмечено, что особую роль в формировании окислительного стресса при ВИЧ-инфекции играет нарушение активности ферментов антиоксидантной защиты. Активация процессов перекисного окисления липидов при ВИЧ сопровождается подавлением активности ферментов антиоксидантной системы сыворотки крови (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза). В таких условиях функцию антиоксидантной защиты принимает на себя глутатионредуктаза. Глутатионредуктаза поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона, катализируя обратимое NADPH-зависимое восстановление окисленного глутатиона с образованием двух молекул восстановленного. Она содержится, в основном, в цитозоле и принимает участие во многих метаболических путях, поскольку восстанавливает пул глутатиона. В связи с этим, глутатионредуктаза необходима для глутатионового редокс-цикла. Отсутствие или снижение активности глутатионредуктазы приводит к увеличению доли окисленной формы

глутатиона. Авторы отмечают, что при начальных формах СПИДа более выражено повышение концентрации малонового диальдегида (МДА), наряду с окислительной модификацией липопротеидов и нарушением активности ферментов антиоксидантной защиты крови. Обнаруженные нарушения свидетельствуют о молекулярном дисбалансе систем прооксиданты/антиоксиданты сыворотки крови больных ВИЧ-инфекцией.

Наличие сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции отягощает их течение и усиливает развитие окислительного стресса [35, 36, 37].

Так, при изучении показателей ПОЛ–АОЗ у женщин фертильного возраста с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), в том числе при их сочетании с ВИЧ-инфекцией [38], авторами было установлено, что у пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в сравнении с пациентками с ХВГ-моноинфекцией, отмечалось более высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня общей антиоксидантной активности крови, активности ферментов, а также концентрации витаминов. Таким образом, наличие коинфекции (ХВГ, в сочетании с ВИЧ) характеризуется более интенсивными процессами липопероксидации и выраженной недостаточностью антиоксидантных показателей.

В исследованиях Л.И. Колесниковой [39] по определению особенностей изменений параметров липопероксидации – антиоксидантной защиты, а также состояния репродуктивной системы у женщин с моноинфекцией (ВИЧ) и коинфекцией (ВИЧ и гепатиты В и/или С) выявлено, что в группе с ВИЧ-коинфекцией, по сравнению с контрольными значениями и показателями пациенток с ВИЧ-моноинфекцией, повышаются значения первичных и вторичных продуктов ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантной защиты. Также установлено, что наличие коинфекции у женщин с вирусом иммунодефицита человека сопровождается недостаточностью лютеиновой фазы. Исследователями подтверждается агрессивное влияние вируса иммунодефицита человека на функциональное состояние клеток [39].

Среди условно-патогенных микроорганизмов, связанных с синдромом приобретённого иммунодефицита, *Mycobacterium tuberculosis* отличается своей относительной вирулентностью и возможностью передачи от человека к человеку. О. Awodele et al. при определении уровня окислительного стресса и гематологических параметров у пациентов с ВИЧ (ранее не инфицированных), пациентов с ВИЧ, получающих ВААРТ, и пациентов с коинфекцией «ВИЧ/туберкулёз» (ТБ) установили, что у нелеченных пациентов и пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ ниже уровень антиоксидантов и определяется более высокий уровень токсичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида, по сравнению с пациентами с ВИЧ, получающими ВААРТ, и серонегативными пациентами [40]. Таким образом, окислительный стресс тесно связан с инфицированием туберкулёзом, причём его уровень наиболее высок у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ.

При изучении состояния плаценты у ВИЧ-инфицированных беременных женщин S. Hernández et al. [41] оценивали уровень окислительного стресса с помощью спектрофотометрического количественного определения перекисного окисления липидов. Было от-

мечено значительное увеличение оксидативного стресса на  $29,50 \pm 9,14$  % в плаценте ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с беременными женщинами, неинфицированными вирусом. Таким образом, устанавливается отягощающее действие вируса иммунодефицита на состояние плаценты. Корреляция между уровнем окислительного стресса и неблагоприятным перинатальным исходом исследователями не установлена.

Исследования различных групп учёных также указывают на интенсификацию процессов перекисного окисления липидов при наличии ВИЧ-инфекции [42, 43, 44]. Так, в работе Ж.Х. Сабанчиевой у больных ВИЧ-инфекцией в стадию вторичных проявлений установлена выраженная активация процессов ПОЛ, о чём свидетельствуют достоверное увеличение содержания конечного продукта – МДА и отмеченная тенденция к росту первичных продуктов липопероксидации – кетодиенов [42]. Высокий уровень МДА является признаком клеточных повреждений и может свидетельствовать о развитии окислительного стресса. На фоне интенсификации перекисных процессов авторами выявлены значительные изменения в системе антиоксидантной защиты крови, у пациентов с ВИЧ-инфекцией установлено достоверное снижение концентрации церулоплазмينا, активности каталазы эритроцитов [44] и уровня общей антиоксидантной активности крови [42], что говорит об истощении системы антиоксидантной защиты.

В работе М.А. Даренской [45] проанализированы данные исследования параметров ПОЛ–АОЗ у ВИЧ-инфицированных женщин без и с нарушениями репродуктивной функции. У больных с ВИЧ-инфекцией с нарушением репродуктивной функции процессы пероксидации липидов характеризуются накоплением первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряжённых триенов) по сравнению с группой без расстройств, на фоне стабильного уровня ТБК-активных продуктов и снижения уровня  $\alpha$ -токоферола, ретинола, активности супероксиддисмутазы и дисбаланса в системе глутатиона. У женщин с ВИЧ-инфекцией и нарушениями репродуктивной функции окислительный стресс и дефицит антиоксидантных компонентов были значительно выше, чем у женщин без нарушений. Авторами предложено включить антиоксидантные добавки в комплексную патогенетическую терапию у этих женщин.

При проведении комплексного исследования [46] показателей ПОЛ и системы антиоксидантной защиты крови больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии, глубины патологического процесса, наличия наркомании, коинфекции и при обострении сопутствующих заболеваний Ж.Х. Сабанчиевой также обнаружена активация процессов липопероксидации на фоне снижения антиоксидантной защиты организма у больных с вирусом иммунодефицита человека. Интенсивность процессов пероксидации при ВИЧ-инфекции оценивали по содержанию малонового диальдегида. Наибольшее повышение уровня МДА в сыворотке крови выявлено при сочетании различных патологий. Снижение активности супероксиддисмутазы в крови больных также было связано со стадией заболевания и зависело от наличия наркомании, что указывает на взаимное отягощающее действие наличия сопутствующих заболеваний.

По результатам исследований Б.С. Нагоева и Ж.Х. Сабанчиевой [47] установлено, что наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ выявлена у больных с коинфекцией – ВИЧ, вирусных гепатитов В, С и при наличии наркомании. Полученные авторами результаты свидетельствуют о серьезных нарушениях в системе ПОЛ, сопровождающихся угнетением общей антиоксидантной активности крови и каталазы, которая является одним из ключевых ферментов антиоксидантной защиты и, разлагая перекись водорода, предотвращает образование гидроксильных радикалов по реакции Фентона. Повышение активности процессов ПОЛ в организме больных ВИЧ-инфекцией, вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания. Выявленная закономерность свидетельствует, что содержание продуктов ПОЛ существенно отражает тяжесть течения ВИЧ-инфекции. При анализе полученных результатов исследования процессов свободнорадикального окисления было установлено усиление липопероксидации у больных с ВИЧ на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты крови.

В исследованиях М.А. Шатырко с соавт. [48] по выявлению особенностей изменений иммунограммы и показателей свободнорадикального окисления плазмы крови у ВИЧ-инфицированных героиновых наркоманов определено, что окислительный стресс проявляется главным образом в усилении карбонилирования белков. Карбонилирование белков представляет собой необратимое окислительное повреждение, часто приводящее к потере их функции. Накопление таких белков наблюдается при старении организма, а также играет роль в этиологии и/или прогрессировании некоторых заболеваний человека, в том числе ВИЧ-инфекции, и является интересной темой для последующих исследований.

Несомненный интерес вызывает изучение взаимодействия между антиретровирусной терапией и окислительным стрессом у ВИЧ-инфицированных пациентов. ВИЧ-инфекция приводит к снижению количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток и, в конечном итоге, к качественным нарушениям функции CD4<sup>+</sup> Т-клеток [49, 50, 51, 52]. Антиретровирусная терапия приводит к увеличению количества CD4<sup>+</sup>-клеток и функциональному восстановлению иммунной системы. Однако пациенты, получающие терапию, обычно испытывают побочные эффекты. Таким образом, лечение ВИЧ-инфекции становится балансирующим действием между преимуществами подавления ВИЧ и рисками токсичности лекарств с помощью высокоактивной антиретровирусной терапии. В исследованиях Ceccherini-Silberstein F. et al. было показано, что ВААРТ вызывает окислительный стресс с помощью нескольких биохимических механизмов. Однако индукция окислительного стресса с помощью ВААРТ минимальна по сравнению с индукцией окислительного стресса у носителя ВИЧ. Использование высокоактивной антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ/СПИД остается неизбежным, рекомендуется сочетание с экзогенными антиоксидантами. Экзогенные антиоксиданты уничтожают индуцированные инфекцией активные формы кислорода, а также могут быть полезны для облегчения некоторых побочных эффектов, вызванных ВААРТ [50].

Таким образом, полученные за последние десятилетия данные позволяют по-новому взглянуть на взаимосвязь свободнорадикального окисления и ВИЧ-инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа людей, зараженных вирусом иммунодефицита человека, и тяжесть течения заболевания определяют чрезвычайную актуальность исследования данной проблемы. А большая распространённость и неблагоприятное течение заболевания придают большое медико-социальное значение исследованию ВИЧ-инфекции. Изучение особенностей функционирования системы ПОЛ–АОЗ при инфицировании вирусом иммунодефицита человека представляет большой научный интерес. В протекание реакций свободнорадикального окисления в клетках вовлечено большое количество различных веществ, ещё большее число компонентов клетки участвует в регуляции интенсивности свободнорадикального окисления. Поэтому изолированное изучение отдельных компонентов клетки или содержания одного-двух продуктов ПОЛ для целей исследования механизма развития и регуляции свободнорадикального окисления представляется малоцелесообразным из-за недостаточной информативности. Более того, в каждом конкретном случае выбор исследуемых звеньев свободнорадикального окисления и компонентов антиокислительной системы должен быть целенаправленным, необходимым, достаточным и адекватным поставленным задачам. Это особенно важно в клинических и патофизиологических исследованиях.

## Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс при старении. *Успехи геронтологии*. 2020; 33(1): 10-22. doi: 10.34922/AE.2020.33.1.001
2. Костюшов В.В., Бокал И.И. Роль тиолдисульфидной системы в механизме оксидативного стресса и дистресса при ВИЧ-инфекции. *Биомедицинская химия*. 2010; 56(2): 290-298.
3. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Timofeeva E, Leshchenko OYa, et al. Lipid peroxidation parameters and antioxidant defense in women with HIV-mono and HIV-coinfection. *FEBS Journal*. 2016; 283(S1): 383-384.
4. Mebrat Y, Amogne W, Mekasha A, Gleason RL, Seifu D. Lipid peroxidation and altered antioxidant profiles with pediatric HIV infection and antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *J Trop Pediatr*. 2017; 63(3): 196-202. doi: 10.1093/tropej/fmww076
5. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии*. 2013; 53: 245-296.
6. Розенфельд М.А., Леонова В.Б., Щеголихин А.Н., Разумовский С.Д., Константинова М.Л., Бычкова А.В. и др. Окислительная модификация фрагментов D и E фибриногена под действием озона. *Биохимия*. 2010; 75(10): 1451-1461.
7. Novo E, Busletta C, Valfre di Bonzo L, Povero D, Paternostro C, Mareschi K, et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J Hepatol*. 2011; 54: 964-974. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.0.022
8. Jiang Z, Hu Z, Zeng L, Lu W, Zhang H, Li T, et al. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: Is this organelle less significant than mitochondria? *Free Radic Biol Med*. 2011; 50: 907-917. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.011
9. Kowaltowski AJ, de Souza-Pinto NC, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 333-343. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.004

10. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Мерфи Э.Н., Старков А.А. Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя (обзор). *Биохимия*. 2015; 80(5): 612-630.
11. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 469-484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.0.032
12. Лабас Ю.А., Гордеева А.В., Дерябина Ю.И., Дерябин А.Н., Исакова Е.П. Регуляторная роль активных форм кислорода: от бактерий до человека. *Успехи современной биологии*. 2010; 130(4): 323-335.
13. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48(6): 749-762. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
14. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011; 50: 567-575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006
15. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vica J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Med Biol*. 2008; 44: 126-131. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001
16. Miki H, Funato YJ. Regulation of intracellular signaling through cysteine oxidation by reactive oxygen species. *Biochem*. 2012; 151: 255-261. doi: 10.1093/jb/mvs006
17. Северин Е.С. *Биохимия: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
18. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
19. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. *Фарминдекс: Практик*. 2003; (5): 85-111.
20. Волькенштейн М.В. *Биофизика*. М.: Высшая школа; 2010.
21. Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51: 1014-1026. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2010.11.026
22. Agarwal A, Aponle-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49
23. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (Обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2014; (2): 120-125.
24. Покровская А.В., Юмагузин В.В., Киреев Д.Е., Винник М.В., Покровский В.В. Влияние миграционных процессов на ситуацию по ВИЧ-инфекции (аналитический обзор). *Вестник РАМН*. 2019; 74(2): 88-97. doi: 10.15690/vramn1106
25. *Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Справки по ВИЧ-инфекции в России*. URL: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/>
26. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни. *Демографическое обозрение*. 2017; 4(1): 65-82.
27. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А., Дутова С.В., Гребенкина Л.А. и др. Про- и антиоксидантный статус у подростков-тофов и европеоидов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010; 12(1-7): 1687-1691.
28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Лещенко О.Я. и др. Оценка показателей оксидативного стресса у женщин с ВИЧ моно- и коинфекцией. *Инфекционные болезни*. 2016; 14(51): 138.
29. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs*. 2013; 73(3): 229-247. doi: 10.1007 / s40265-013-0017-3
30. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Кушакова Т.Е., Чукаева И.И. Метаболические нарушения у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. *Инфекционные болезни*. 2014; 12(4): 5-10.
31. Williams AA, Sitole LJ, Meyer D. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabonomics. *Mol Biosyst*. 2017; 24; 13(11): 2202-2217. doi: 10.1039/c7mb00336f
32. Amjad SV, Davoodi P, Goodarzi MT, Abdolsamadi H, Poorolajal J, Parsa S, et al. Salivary antioxidant and oxidative stress marker levels in HIV-positive individuals. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019; 22(1): 59-64. doi: 10.2174/1386207322666190306144629
33. Sitole LJ, Tugizimana F, Meyer D. Multi-platform metabonomics unravel amino acids as markers of HIV/combo antiretroviral therapy-induced oxidative stress. *J Pharm Biomed Anal*. 2019; 176: 112796. doi: 10.1016/j.jpba.2019.112796
34. Костюшов В.В., Бокал И.И., Петров С.А. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции. *Биомедицинская химия*. 2010; 56(5): 596-601. doi: 10.18097/pbmc20105605596
35. Беленичев И.Ф., Ясинский Р.Н., Литвиненко Е.С. Изменения маркеров окислительного статуса у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких в процессе лечения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21(3): 135-138.
36. Генич Е.В., Лещенко О.Я., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф. Состояние нейроэндокринной регуляции и овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 116-120. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.18
37. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Рашидова М.А., Тимофеева Е.В. и др. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени. *Терапевтический архив*. 2018; 90(11): 37-43. doi: 10.26442/terarkh201890114
38. Колесникова Л.И., Рашидова М.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В. и др. Активность реакций пероксидации липидов у женщин с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(52): 56-57.
39. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я. и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 17-21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21
40. Awodele O, Olayemi SO, Nwite JA, Adeyemo TA. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(1): 79-85. doi: 10.3855/jidc.1906
41. Hernández S, Catalán-García M, Morén C, García-Otero L, López M, Guitart-Mampel M, et al. Placental mitochondrial toxicity, oxidative stress, apoptosis, and adverse perinatal outcomes in HIV pregnancies under antiretroviral treatment containing zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75(4): e113-e119. doi: 10.1097/QAI.0000000000001334
42. Сабанчиева Ж.Х. Общая антиокислительная активность у больных ВИЧ-инфекцией. *Успехи современного естествознания*. 2007; (7): 62-63.
43. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2007; 79(12): 70-73.
44. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Система антиоксидантной защиты у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни*. 2007; 5(1): 33-35.
45. Darenskaya MA, Genich EV, Grebenkina LA, Leshenko OYa, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Lipid peroxidation status in women with HIV-infection and reproductive disorders. *Free Radic Biol Med*. 2019; 139(S1): S43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.021
46. Сабанчиева Ж.Х. *Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, средне-молекулярных пептидов, системы про-антиоксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией: дис. ... докт. мед. наук*. М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Минздрава Российской Федерации; 2008.

47. Нароев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной активности при ВИЧ-инфекции на фоне вирусного гепатита В и С. *Доклады Адыгской (Черкесской) международной академии наук*. 2005; 8(1): 118-122.
48. Шатырко М.А., Решетников И.В., Голодный С.В., Мингазов А.Х., Козочкин Д.А., Изаровский Б.В. и др. Особенности изменений иммунограммы и показателей свободнорадикального окисления плазмы крови у ВИЧ-инфицированных героинового наркоманов. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(5): 772-775. doi: 10.17750/KMJ2015-772
49. Popoola TD, Awodele O. Interplay between antiretroviral therapy and oxidative stress in HIV seropositive patients. *Afr J Med Sci*. 2016; 45(1): 5-21.
50. Ceccherini-Silberstein F, Cozzi LA, Alteri C, Merlini E, Surdo M, Marchetti G, et al. Pre-ART HIV-1 DNA in CD4+ T cells correlates with baseline viro-immunological status and outcome in patients under first-line ART. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3460-3470. doi: 10.1093/jac/dky350
51. Agosto LM, Henderson AJ. CD4(+) T cell subsets and pathways to HIV latency. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018; 34(9): 780-789. doi: 10.1089/AID.2018.0105
52. Yuki SA, Kaiser P, Kim P, Telwate S, Joshi SK, Vu M, et al. HIV latency in isolated patient CD4(+) T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci Transl Med*. 2018; 10(430): eaap9927. doi: 10.1126/scitranslmed.aap9927

## REFERENCES

- Zenkov NK, Kozhin PM, Chechushkov AV, Kandalintseva NV, Martinovich GG, Menshchikova EB. Oxidative stress in aging. *Uspekhi gerontologii*. 2020; 33(1): 10-22. doi: 10.34922/AE.2020.33.1.001. (In Russ.)
- Kostyushov VV, Bokal II. The role of the thiol disulfide system in the mechanism of oxidative stress and distress in HIV infection. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2010; 56(2): 290-298. (In Russ.)
- Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Timofeeva E, Leshchenko OYa, et al. Lipid peroxidation parameters and antioxidant defense in women with HIV-mono and HIV-coinfection. *FEBS Journal*. 2016; 283(S1): 383-384.
- Mebrat Y, Amogne W, Mekasha A, Gleason RL, Seifu D. Lipid peroxidation and altered antioxidant profiles with pediatric HIV infection and antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *J Trop Pediatr*. 2017; 63(3): 196-202. doi: 10.1093/tropej/fmw076
- Grivennikova VG, Vinogradov AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry (Moscow)*. 2013; 78(13): 1490-1511. doi: 10.1134/S0006297913130087
- Rosenfeld MA, Leonova VB, Shchegolikhin AN, Razumovskii SD, Konstantinova ML, Bychkova AV, et al. Oxidized modification of fragments D and E from fibrinogen induced by ozone. *Biochemistry (Moscow)*. 2010; 75(10): 1285-1293. doi: 10.1134/S0006297910100111
- Novo E, Busletta C, Valfre di Bonzo L, Povero D, Paternostro C, Mareschi K, et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J Hepatol*. 2011; 54: 964-974. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.022
- Jiang Z, Hu Z, Zeng L, Lu W, Zhang H, Li T, et al. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: Is this organelle less significant than mitochondria? *Free Radic Biol Med*. 2011; 50: 907-917. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.011
- Kowaltowski AJ, de Souza-Pinto NC, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 333-343. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.004
- Andreyev AY, Murphy AN, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial ROS metabolism: 10 years later (review). *Biochemistry (Moscow)*. 2015; 80(5): 517-531. doi: 10.1134/S0006297915050028
- Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 469-484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
- Labas YuA, Gordeeva AV, Derjabin Yul, Derjabin AN, Isakova EP. The regulatory role of reactive oxygen species secretion:

- From bacteria to man. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2010; 130(4): 323-335. (In Russ.)
- Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48(6): 749-762. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
  - Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011; 50: 567-575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006
  - Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vica J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44: 126-131. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001
  - Miki H, Funato YJ. Regulation of intracellular signaling through cysteine oxidation by reactive oxygen species. *Biochem*. 2012; 151: 255-261. doi: 10.1093/jb/mvs006
  - Severin ES. *Biochemistry*. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.)
  - Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29. (In Russ.)
  - Okovityi SV. Clinical pharmacology of antioxidants. *Farmindex: Praktik*. 2003; (5): 85-111. (In Russ.)
  - Volkenshtein MV. *Biophysics*. Moscow: Vysshaya shkola; 2010. (In Russ.)
  - Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51: 1014-1026. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.026
  - Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49
  - Semenova NV. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica*. 2014; (2): 120-125. (In Russ.)
  - Pokrovskaya AV, Yumaguzin VV, Kireev DE, Vinnik MV, Pokrovskij VV. The impact of migration on HIV infection situation (analytical review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74(2): 88-97. doi: 10.15690/vramn1106. (In Russ.)
  - Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. *Information on HIV infection in Russia*. URL: <http://www.hivruussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/> (In Russ.)
  - Pokrovsky VV, Ladnaia NN, Pokrovskaya AV. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy. *Demograficheskoe obozrenie*. 2017; 4(1): 65-82. (In Russ.)
  - Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Dolgikh VV, Shenin VA, Dutova SV, Grebenkina LA, et al. Pro- and antioxidant status at teenagers – Tofs and Europoid. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2010; 12(1-7): 1687-1691. (In Russ.)
  - Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, Sholohov LF, Grebenkina LA, Leshchenko OYa, et al. Assessment of indicators of oxidative stress in women with HIV mono- and coinfection. *Infektsionnye bolezni*. 2016; 14(S1): 138. (In Russ.)
  - Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs*. 2013; 73(3): 229-247. doi: 10.1007/s40265-013-0017-3
  - Kanestri VG, Kravchenko AV, Kushakova TE, Chukaeva II. Metabolic disorders in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Infektsionnye bolezni*. 2014; 12(4): 5-10. (In Russ.)
  - Williams AA, Sitole LJ, Meyer D. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics. *Mol Biosyst*. 2017; 24; 13(11): 2202-2217. doi: 10.1039/c7mb00336f
  - Amjad SV, Davoodi P, Goodarzi MT, Abdolsamadi H, Poorolajal J, Parsa S, et al. Salivary antioxidant and oxidative stress marker levels in HIV-positive individuals. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019; 22(1): 59-64. doi: 10.2174/1386207322666190306144629
  - Sitole LJ, Tugizimana F, Meyer D. Multi-platform metabolomics unravel amino acids as markers of HIV/combinati

antiretroviral therapy-induced oxidative stress. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 176: 112796. doi: 10.1016/j.jpba.2019.112796

34. Kostyushov VV, Bokal II, Petrov SA. Study of activity of enzymes of antioxidant system of blood at HIV infection. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2010; 56(5): 596-601. doi: 10.18097/pbmc20105605596 (In Russ.)

35. Belenichev IF, Yasinskiy RN, Lytvynenko ES. The changes of oxidative status markers in patients with newly diagnosed HIV/AIDS-associated lung's tuberculosis after the course of treatment. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2014; 21(3): 135-138. (In Russ.)

36. Genich EV, Leshenko OYa, Darenskaya MA, Sholokhov LF. Neuroendocrine regulation and ovarian reserve in HIV-infected women with reproductive disorders. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(3): 116-120. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.18 (In Russ.)

37. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Grebenkina LA, Rashidova MA, Timofeeva EV, et al. Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection depending on degree of inflammatory process activity in the liver. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90(11): 37-43. doi: 10.26442/terarkh201890114 (In Russ.)

38. Kolesnikova LI, Rashidova MA, Darenskaya MA, Sholokhov LF, Grebenkina LA, Timofeeva EV, et al. Activity of lipid peroxidation reactions in women with HIV infection. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8(S2): 56-57. (In Russ.)

39. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Timofeeva EV, Leshenko OYa, et al. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016; 88(11): 17-21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21 (In Russ.)

40. Awodele O, Olayemi SO, Nwite JA, Adeyemo TA. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients. *J Infect Dev Ctries.* 2012; 6(1): 79-85. doi: 10.3855/jidc.1906

41. Hernández S, Catalán-García M, Morén C, García-Otero L, López M, Guitart-Mampel M, et al. Placental mitochondrial toxicity, oxidative stress, apoptosis, and adverse perinatal outcomes in HIV pregnancies under antiretroviral treatment containing zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75(4): e113-e119. doi: 10.1097/QAI.0000000000001334

42. Sabanchieva ZhKh. General antioxidant activity in patients with HIV infection. *Advances in current natural sciences.* 2007; (7): 62-63. (In Russ.)

43. Nagoev BS, Sabanchieva ZhKh. Lipid peroxidation and antioxidant systems in patients with HIV infection. *Terapevticheskii arkhiv.* 2007; 79(12): 70-73. (In Russ.)

44. Nagoev BS, Sabanchieva ZhKh. Lipid peroxidation and the state of antioxidant defense systems in patients with HIV-infection. *Infektsionnye bolezni.* 2007; 5(1): 33-35. (In Russ.)

45. Darenskaya MA, Genich EV, Grebenkina LA, Leshenko OYa, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Lipid peroxidation status in women with HIV-infection and reproductive disorders. *Free Radical Biology and Medicine.* 2019; 139(S1): S43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.021

46. Sabanchieva ZhKh. *Clinical and prognostic value of assessing the functional and metabolic activity of leukocytes, average molecular peptides, the pro-antioxidant blood defense system in patients with HIV infection.* Dissertation. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2008. (In Russ.)

47. Nagoev BS, Sabanchieva ZhKh. Lipid peroxidation and the state of antioxidant activity in HIV infection against the background of viral hepatitis B and C. *Doklady Adygskoj (Cherkesskoj) mezhdunarodnoj akademii nauk.* 2005; 8(1): 118-122. (In Russ.)

48. Shatirko MA, Reshetniy IV, Golodnii SV, Mingazov ACh, Kozochkin DA, Izarovskiy BV, Tseilikman VE, et al. Features of changes in the immunogram and indicators of free radical oxidation of blood plasma in HIV-infected heroin addicts. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2015; 96(5): 772-775. doi: 10.17750/KMJ2015-772 (In Russ.)

49. Popoola TD, Awodele O. Interplay between antiretroviral therapy and oxidative stress in HIV seropositive patients. *Afr J Med Med Sci.* 2016; 45(1): 5-21.

50. Ceccherini-Silberstein F, Cozzi LA, Alteri C, Merlini E, Surdo M, Marchetti G, et al. Pre-ART HIV-1 DNA in CD4+ T cells correlates with baseline viro-immunological status and outcome in patients under first-line ART. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12): 3460-3470. doi: 10.1093/jac/dky350

51. Agosto LM, Henderson AJ. CD4(+) T cell subsets and pathways to HIV latency. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018; 34(9): 780-789. doi: 10.1089/AID.2018.0105

52. Yukl SA, Kaiser P, Kim P, Telwatte S, Joshi SK, Vu M, et al. HIV latency in isolated patient CD4(+) T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci Transl Med.* 2018; 10(430): eaap9927. doi: 10.1126/scitranslmed.aap9927

#### Сведения об авторе

**Никитина Ольга Андреевна** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: olga\_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

#### Information about the author

**Olga A. Nikitina** – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: olga\_tolpygina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 03.11.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 03.11.2020. Published: 26.12.2020.