

КОРРЕЛЯЦИЯ CD4 ЛИМФОЦИТОВ И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ С УРОВНЕМ L-ЛИЗИНА ПЛАЗМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Е.В. Буторов

КУ ХМАО-Югры Сургутский Центр по профилактике СПИД, г. Сургут, Россия

Резюме. *Введение.* Прямое и опосредованное цитопатическое действие ВИЧ, изменение интенсивности и направленности метаболических процессов, развивающийся иммунный дисбаланс и вирусиндуцированная дестабилизация гомеостаза в совокупности формируют полиморфизм клинической симптоматики и полиорганность поражений при ВИЧ-инфекции. В научных источниках представлены данные об увеличении белкового, липидного и основного обмена, азотистого и аминокислотного дисбаланса в асимптоматической стадии заболевания. Дальнейшие исследования метаболических изменений и, в частности, аминокислотного профиля вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека представляют практический интерес с позиций патофизиологии ВИЧ-инфекции. Целью работы является изучение взаимосвязи иммуносупрессии и увеличения вирусной нагрузки с уровнем L-лизина плазмы у ВИЧ-инфицированных лиц в связи с клиническим течением заболевания. *Материалы и методы.* Образцы венозной крови для определения гематологических и иммунологических показателей, вирусной нагрузки отбирались в пробирки объемом 5 мл, содержащих 1,6 мг/мл K² ЭДТА (BD Vacutainer®, США) и исследовались по стандартным методикам. Для определения концентрации L-лизина, венозная кровь центрифугировалась в течение 10 мин (3500 об./мин) для отделения плазмы. Образцы плазмы депротеинизировали 3% раствором сульфосалициловой кислоты и центрифугировали в течение 10 мин (3500 об./мин) для осаждения белков плазмы. Аликвоты супернатанта в объеме 100 мкл переносились в пробирки Эппендорф и хранились при температуре –40°C до проведения исследования методом тонкослойной хроматографии. Образцы цельной крови для определения уровня РНК ВИЧ-1 центрифугировались в течение 10 мин (3500 об./мин), аликвоты плазмы в объеме 1,0 мл переносились в пробирки Эппендорф и хранились при температуре –40°C до проведения исследования. Для определения гематологических и иммунологических параметров цельная венозная кровь исследовалась по стандартным методикам в течение 2 ч в лаборатории центра. Определение уровня РНК ВИЧ-1 выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого комплекта с пределом чувствительности 500 копий РНК ВИЧ-1 в мл (АмплиСенс®, ВИЧ-монитор-FRT, Россия), на амплификаторе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» (Rotor-Gene Q, QIAGEN, Германия). Лабораторная методика оценки параметров клеточного иммунитета у ВИЧ-позитивных лиц проводилась на проточном цитометре (Coulter® Epics XL, Beckman Coulter, США) по стандартной методике, с определением уровня CD3, CD4, CD8 лимфоцитов в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с помощью моноклональных антител. Исследование концентрации аминокислоты L-лизина проведено методом тонкослойной хроматографии с фиксацией нингидриновым реагентом и спектрофотометрической детекцией анализируемых субстратов. Для количественной оценки хроматограмм использовано программное обеспечение TLC® Manager 4.00. *Результаты.* В исследовании установлено наличие прямой корреляционной связи

Адрес для переписки:

Буторов Евгений Владимирович
628412, Россия, г. Сургут, Тюменская область, а/я 500,
КУ ХМАО-Югры Сургутский Центр по профилактике СПИД.
Тел./факс: 8 (3462) 25-47-32.
E-mail: butorov888@gmail.com

Contacts:

Evgeny V. Butorov
628412, Russian Federation, Surgut, P.O.B. 500, The Municipal
Center of HIV/AIDS prophylaxis.
Phone/fax: +7 (3462) 25-47-32.
E-mail: butorov888@gmail.com

Библиографическое описание:

Буторов Е.В. Корреляция CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки с уровнем L-лизина плазмы у ВИЧ-инфицированных больных // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 3. С. 253–264.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-253-264

Citation:

Butorov E.V. Correlation between CD4 lymphocytes, viral load and L-lysine plasma level in HIV-infected patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 3, pp. 253–264.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-253-264

между количеством CD4 лимфоцитов и уровнем L-лизина плазмы ($P < 0,01$). Соответственно, выявлена обратная корреляционная связь между количеством копий РНК ВИЧ-1 и уровнем L-лизина ($P < 0,05$) в общей когорте больных с ВИЧ-инфекцией. В ходе исследования выявлено снижение уровня L-лизина плазмы у больных в стадиях 4а, 4б, 4в, относительно сравнимых показателей у больных в 3 стадии заболевания и группой доноров ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о наличии аминокислотного дисбаланса у ВИЧ-инфицированных, в частности, достоверного снижения уровня L-лизина плазмы, коррелирующего с основными объективными критериями клинической классификации ВИЧ-инфекции — вирусной нагрузкой и степенью иммуносупрессии. *Обсуждение.* Установлена обратная корреляционная связь между количеством копий РНК ВИЧ-1 и концентрацией L-лизина в плазме. Наиболее низкие показатели уровня аминокислоты выявлены в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции на фоне максимальных значений вирусной нагрузки. В то же время, угнетение репликации ВИЧ при приеме противовирусных препаратов сопровождается достоверным увеличением концентрации L-лизина с превышением референсных значений. Максимально низкие значения аминокислоты и количества копий РНК ВИЧ-1 зафиксированы у пациентов с медленным прогрессированием заболевания: «контроллеров» и «медленных прогрессоров», что подтверждает предположение о лимитирующем влиянии L-лизина на интенсивность синтеза вирусных белков и репликации ВИЧ, посредством изменения активности tRNA^{Lys}. Результатами настоящего исследования предполагается, что избыток незаменимой аминокислоты увеличивает уровень вирусной нагрузки, патогенетически усугубляя иммуносупрессию и способствуя клиническому прогрессированию заболевания. Дальнейшее изучение метаболических изменений и, в частности, аминокислотного профиля, вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека, представляется перспективным направлением в создании эффективных методов коррективки возникающих нарушений и контроля ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка, CD4 лимфоциты, L-лизин, L-аргинин, ВААРТ.

CORRELATION BETWEEN CD4 LYMPHOCYTES, VIRAL LOAD AND L-LYSINE PLASMA LEVEL IN HIV-INFECTED PATIENTS

Butorov E.V.

The Municipal Center of HIV/AIDS prophylaxis, Surgut, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* HIV-infection is associated with significant pathological changes of the host metabolic processes, such as energy dysfunction, dyslipidemia, protein catabolic effects and amino acid imbalance, which ultimately form the polymorphism of clinical symptoms of the disease. The significant disturbances of protein and lipid metabolism are widely described in asymptomatic and advanced stage HIV-infected patients, but infection-related amino acid abnormalities is not fully explored. The further research of HIV impact on the host metabolic processes in particular, the plasma amino acid profile, are essential for understanding the pathophysiology of HIV-infection. Our aim was to determine the association between CD4 lymphocytes, viral load and plasma L-lysine levels in clinical stages HIV-infected patients. *Material and methods.* A total of 750 HIV-1-infected males before highly active antiretroviral therapy (HAART) monitored in our center. The patients were classified into four stages of the disease 3, 4a, 4b and 4c, according to the classification system for HIV-infection in Russian Federation (2006). Quantitative HIV-1 RNA assay was performed using (RT-PCR) reverse-transcriptase polymerase chain reaction. The plasma L-lysine levels were assessed by thin layer chromatography (TLC). *Results.* We observed that plasma L-lysine concentrations markedly decreased with the clinical stages of HIV-infection. Low levels of essential amino acid were found in 57% of HIV-infected subjects in the asymptomatic stage (3), 67% and 68% in the advanced stages (4a and 4b, 4c, respectively). Our data revealed that plasma amino acid concentrations were positively correlated with CD4 count lymphocytes ($P < 0.01$) and inversely with HIV viral load ($P < 0.05$) in the total cohort. The mean L-lysine acid levels were significantly lower in advanced stage (4a and 4b, 4c) HIV-infected patients than in controls and asymptomatic stage (3) patients ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively). *Conclusion.* There was evidence of the association between plasma L-lysine and HIV-1 RNA level, immunological markers and clinical stages of HIV-infection among the entire cohort. The results show that advanced stages of HIV-infection are characterized by significant changes in plasma L-lysine concentrations with the disease stages of HIV-infection. Levels of this basic amino acid negatively correlating with viral load and inversely with CD4 count lymphocytes. These findings are important for understanding the pathophysiology of HIV-infection and the development of new approaches in the treatment. Although the mechanism is at present conjectural, the influence of plasma L-lysine on the HIV-1 RNA levels must be considered and remains to be proved.

Key words: HIV-infection, viral load, CD4 lymphocytes, L-lysine, L-arginine, HAART.

Введение

Эпидемия ВИЧ/СПИД продолжает оставаться одной из глобальных проблем здравоохранения. По данным UNAIDS, более 35,3 млн людей инфицированы ВИЧ в настоящее время. Несмотря на оптимистичные заявления о снижении на 33% новых случаев ВИЧ-инфекции за последнее десятилетие, в 2013 г. зафиксировано около 2,1 млн новых случаев инфицирования и более 1,6 млн человек умерли вследствие ВИЧ/СПИД [12].

Актуальность проблемы требует разработки эффективных вакцин, лекарств, поиска новых методов и подходов по контролю ВИЧ-инфекции. Решение этого вопроса требует дальнейшего изучения биологии вируса, как с позиций его взаимодействия с клетками иммунной системы, так и патогенеза системных метаболических нарушений в инфицированном организме.

В научной литературе представлены данные о существенных изменениях показателей липидного, белкового обмена и азотистого равновесия [1, 7, 14, 27] при прогрессировании ВИЧ-инфекции. Имеющиеся сведения о наличии аминокислотного дисбаланса противоречивы и отражены в единичных публикациях [2, 6, 9, 15, 17].

В то же время, метаболические нарушения при различных патологических состояниях [3, 20, 22, 23, 26, 28] ведут к модификации аминокислотного профиля на уровне организма. Ключевая роль влияния экстрацеллюлярной концентрации аминокислот на жизненный цикл и репликацию ряда вирусов не вызывает сомнений [4, 10, 11, 16, 19, 29]. Опубликованные данные свидетельствуют, что дисбаланс аминокислот увеличивает вероятность темпов прогрессирования вирусной инфекции посредством негативного изменения показателей белковой составляющей гомеостаза. Использование аминокислотного профиля приемлемо как в качестве маркера динамики прогрессирования инфекционного процесса, так и с позиций коррекции метаболических нарушений в инфицированном организме [18].

Общеизвестно, что на формирование вирусных частиц, в первую очередь, оказывает влияние наличие достаточного фонда свободных субстратов белкового обмена — аминокислот инфицированной клетки. Репликация вируса требует значительных пластических и энергетических ресурсов клетки-хозяина, что в конечном итоге приводит к качественному и количественному смещению синтеза клеточных белков в сторону репродукции протеинов вируса и изменению интра- и экстрацеллюлярного уровня аминокислот в зависимости от интенсивности и длительности инфекционного процесса [21, 25].

Аминокислоты являются не только основой белкового синтеза в патогенезе вирусной инфекции, но и выступают в качестве регуляторов экспрессии генов через механизм аминокислотной регуляции факторов транскрипции [5, 13, 24]. Данный алгоритм является ключевым в патогенезе вируса иммунодефицита человека и подробно представлен в научных источниках. Модификация одноцепочечной геномной ВИЧ РНК в двухцепочечную ДНК посредством обратной транскриптазы является частью механизма репликации в жизненном цикле ретровируса. Но именно инициация обратной транскрипции возможна только при наличии в клетке активированной лизиновой транспортной РНК (tRNA^{Lys}), являющейся праймером обратной транскриптазы ВИЧ [8].

Наличие достаточной концентрации эссенциальной аминокислоты L-лизина в инфицированных ВИЧ клетках позволяет активировать tRNA^{Lys} и инициировать репликацию вируса. В настоящее время нет научных данных, подтверждающих эффект влияния данной аминокислоты на репродукцию вируса иммунодефицита человека.

Целью нашего исследования является определение возможной прямой взаимосвязи между уровнем репликации ВИЧ-1, маркерами иммуносупрессии и концентрацией L-лизина плазмы.

Предполагается, что аминокислота L-лизин является ключевым элементом в жизненном цикле вируса иммунодефицита человека и недостаток или избыток эссенциального субстрата оказывает влияние на темпы прогрессирования заболевания, вызываемого ВИЧ. Для подтверждения гипотезы определялся уровень L-лизина, вирусная нагрузка и иммунологические маркеры у пациентов в связи с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции и в группе больных с медленным прогрессированием заболевания.

Материалы и методы

Пациенты. Для исследования использованы образцы цельной крови 750 ВИЧ-инфицированных мужчин, наблюдаемых в Сургутском центре по профилактике ВИЧ/СПИД. Возрастной диапазон больных — от 21 до 39 лет, средний возраст составил 34±5,7 (среднее значение±стандартное отклонение).

В группы сравнения ВИЧ-инфицированные пациенты отбирались с учетом возраста, стадии заболевания, вероятного периода инфицирования, наличия коинфекций, периода выполнения исследования.

Образцы цельной крови отбирались в ходе рутинного периодического клинического мониторинга гематологических, иммунологических и вирусологических показателей при ВИЧ-инфекции.

650 пациентов, не получающих высокоактивную противоретровирусную терапию (ВААРТ) распределены согласно клинической классификации ВИЧ-инфекции, принятой на территории Российской Федерации (2006 г.): группа I (3 субклиническая стадия); группа II (4а стадия вторичных заболеваний, 6–10 лет с момента заражения) и группа III (4б, 4в стадии вторичных заболеваний, 7–12 лет с момента заражения).

Пациенты с уровнем CD4 лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл и вирусной нагрузкой более 1 млн копий/мл исключались из наблюдения.

Группа I: n = 360 (3 субклиническая стадия).

Группа II: n = 210 (4а стадия вторичных заболеваний).

Группа III: n = 80 (4б, 4в стадии вторичных заболеваний).

Группы сравнения: 100 ВИЧ-инфицированных больных, принимающих противовирусную терапию не менее 2 лет, из них 25% пациентов получали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), 5% — только препараты группы НИОТ и 70% ВИЧ-инфицированных получали комбинацию препаратов группы ННИОТ и ингибиторы протеазы (ИП). Возрастной диапазон больных — от 24 до 45 лет, средний возраст — $36 \pm 5,4$ (среднее значение \pm стандартное отклонение).

Группа ВИЧ-инфицированных больных с медленным прогрессированием заболевания:

1. «контроллеры», пациенты с константным уровнем вирусной нагрузки менее 500 копий/мл и абсолютным количеством CD4 лимфоцитов более 500 клеток/мкл в течение более чем 10 лет после инфицирования ВИЧ (n = 13);
2. «медленные прогрессоры», ВИЧ-инфицированные с уровнем РНК ВИЧ-1 менее 10 000 копий/мл и количеством CD4 лимфоцитов более чем 400 клеток/мкл на протяжении более 7 лет от момента инфицирования вирусом иммунодефицита человека (n = 25).

Референсные значения содержания аминокислоты L-лизина в плазме определены при исследовании крови здоровых доноров (n = 120).

Образцы крови были получены после информированного согласия пациентов.

Лабораторные исследования. Образцы венозной крови для определения гематологических и иммунологических показателей, вирусной нагрузки отбирались в пробирки, объемом 5 мл, содержащие 1,6 мг/мл K^2 ЭДТА (BD Vacutainer®, США) и исследовались по стандартным методикам.

Для определения концентрации L-лизина, венозная кровь центрифугировалась в течение 10 мин (3500 об./мин) для отделения плазмы.

Образцы плазмы депротеинизировали 3% раствором сульфосалициловой кислоты и центрифугировали в течение 10 мин (3500 об./мин) для осаждения белков плазмы. Аликвоты супернатанта в объеме 100 мкл переносились в пробирки Эппендорф и хранились при температуре -40°C до проведения исследования методом тонкослойной хроматографии.

Образцы цельной крови для определения уровня РНК ВИЧ-1 центрифугировались в течение 10 мин (3500 об./мин.), аликвоты плазмы в объеме 1,0 мл переносились в пробирки Эппендорф и хранились при температуре -40°C до проведения исследования.

Для определения гематологических и иммунологических параметров цельная венозная кровь исследовалась по стандартным методикам в течение 2 ч в лаборатории центра.

Определение уровня РНК ВИЧ-1 выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого комплекта с пределом чувствительности 500 копий РНК ВИЧ-1 в мл (АмплиСенс®, ВИЧ-монитор-FRT, Россия), на амплификаторе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» (Rotor-Gene Q, QIAGEN, Германия).

Лабораторная методика оценки параметров клеточного иммунитета у ВИЧ-позитивных лиц проводилась на проточном цитометре (Coulter® Epics XL, Beckman Coulter, США) по стандартной методике, с определением уровня CD3, CD4, CD8 лимфоцитов в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с помощью моноклональных антител.

Исследование концентрации аминокислоты L-лизина проведено методом тонкослойной хроматографии с фиксацией нингидриновым реагентом и спектрофотометрической детекцией анализируемых субстратов. Для количественной оценки хроматограмм использовано программное обеспечение TLC® Manager 4.00.

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывались общепринятыми методами статистической обработки цифрового материала с определением средних арифметических значений (M), среднеквадратических отклонений (σ), стандартной ошибки средних величин (m).

Для сравнения концентрации L-лизина в сравниваемых группах применен t-тест Стьюдента. Корреляция между РНК ВИЧ-1, CD4 и концентрацией аминокислоты оценивалась коэффициентом парной корреляции Пирсона (r). Данные представлены в виде среднего значения \pm с.д. (стандартное отклонение), достоверными считали данные при уровне значимости не менее 95% ($P < 0,05$). Статистический анализ проводили с использованием статистического программного пакета Biostat®.

Результаты

Уровень аминокислоты L-лизина в образцах плазмы ВИЧ-инфицированных больных

Концентрация L-лизина оценивалась в образцах плазмы пациентов, распределенных в группы согласно клинической классификации ВИЧ-инфекции, и сравнивалась с показателями группы здоровых лиц (доноры). Клинические, иммунологические и вирусологические данные ВИЧ-инфицированных больных и группы контроля представлены в таблице 1.

В ходе исследования установлено, что у 57% пациентов в 3 «субклинической стадии» (I группа), 67 и 68% пациентов в стадиях вторичных заболеваний (4а и 4б, 4в; II и III группа соответственно), содержание аминокислоты в плазме снижено в сравнении со средним референсным значением уровня L-лизина группы здоровых лиц.

Выявлено, что содержание аминокислоты уменьшается в связи с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции. Средний уровень L-лизина (мкмоль/л) значительно ниже у ВИЧ-инфицированных в прогрессирующих 4а и 4б, 4в стадиях заболевания (II и III группа; 234,3±136,0 и 149,8±110,9) в сравнении с группой контроля (276,2±120,7; P < 0,005 и P < 0,001 соответственно) и группой больных в 3 «субклинической стадии» (261,8±143,7; P < 0,01 и P < 0,001 соответственно).

Достоверной разницы в содержании аминокислоты в плазме ВИЧ-инфицированных из I группы и лиц из группы контроля не выявлено (P = 0,50).

В то же время, у 80% (100/80) пациентов, получающих ВААРТ, уровень L-лизина значительно увеличился. Концентрация аминокислоты составила 320,5±114,3, что достоверно выше значений у ВИЧ-инфицированных из II и III групп, не получающих противовирусную терапию (P < 0,0001 и P < 0,0001). Также обнаружено достоверное различие содержания L-лизина у пациентов на фоне ВААРТ и контролем (P < 0,001).

Исследование образцов плазмы больных с ВИЧ на фоне обострения герпесвирусной инфекции показало низкий уровень аминокислоты (170,8±144,9) в сравнении с референсными значениями (P < 0,01).

Полученные данные о содержании аминокислоты L-лизина в образцах плазмы ВИЧ-инфицированных больных и группы контроля представлены в таблице 2.

Уровень аминокислоты L-лизина и CD4 лимфоцитов

Снижение абсолютного и относительного количества CD4 лимфоцитов на фоне увеличения вирусной репликации являются значимым клиническим маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Полученные данные подтверждают развитие иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных: в 3 (490,0±230,7), 4а (341,4±240,7) и 4б, 4в (241,5±168,2) стадиях заболевания, абсолютное количество CD4 лимфоцитов (клеток/мкл) имеет достоверную тенденцию к снижению в сравнении с группой контроля (1278,0±235,2; P < 0,001 для всех групп сравнения; t-тест Стьюдента). Отмечено увеличение Т-хелперов в группе пациентов получающих ВААРТ (CD4 = 452,3±212,1).

Абсолютное количество CD8 лимфоцитов также достоверно снижено во всех группах больных, распределенных по клиническим стадиям заболевания в сравнении с группой здоровых лиц (768,0±314,3; P < 0,0001 для всех групп; t-тест Стьюдента).

Максимальные уровни иммуносупрессии (CD4) выявлены у ВИЧ-инфицированных больных на фоне обострения герпесвирусной инфекции и в 4б, 4в (III группа) стадии заболевания (289,3±175,2 и 241,5±168,2 соответственно).

В ходе исследования установлена прямая корреляционная связь между уровнем L-лизина плазмы и абсолютным количеством CD4 лимфоцитов в общей когорте больных с ВИЧ (r = 0,19; P < 0,008; коэффициент кор-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

	Стадии ВИЧ-инфекции (2006)			Контроль (n = 120)
	Группа I (3 стадия) (n = 360)	Группа II (4а стадия) (n = 210)	Группа III (4б, 4в стадия) (n = 80)	
Возраст (годы)	34±5,6	34±5,2	34±5,1	35±4,6
ИМ (кг/м ²)	22,73±2,54	22,92±3,30	22,12±2,37	22,65±2,91
РНК ВИЧ-1 (копий/мл)	107,600±10,100**	188,600±22,050**	327,200±46,990**	–
CD4 (клеток/мкл)	490,2±230,7* **	341,4±240,7* **	241,5±168,2* **	1278±235,2
CD8 (клеток/мкл)	1098,0±481,4*	1047,2±523,5*	1088,0±394,6*	768,0±314,3
CD4/CD8	0,44±0,19* **	0,34±0,20* **	0,29±0,25* **	1,75±0,18

Примечание. *Пациенты относительно контроля, P < 0,05; **пациенты 3, 4а стадии относительно пациентов 4б, 4в стадий, P < 0,05. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ АМИНОКИСЛОТЫ L-ЛИЗИНА В ПЛАЗМЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

ВИЧ-инфицированные больные	L-лизин (мкмоль/л)	Группа контроля (мкмоль/л) (n = 120)	Коэффициент Стьюдента (t)
Общая когорта (n = 650)	215,3±150,4	276,2±120,7	P < 0,041 (Д)
Группа I (3 стадия) (n = 360)	261,8±143,7	276,2±120,7	P = 0,50 (НД)
Группа II (4а стадия) (n = 210)	234,3±136,0	276,2±120,7	P < 0,005 (Д)
Группа III (4б, 4в стадия) (n = 80)	149,8±110,8	276,2±120,7	P < 0,001 (Д)
ВИЧ-инфицированные с обострением герпесвирусной инфекции (n = 14)	170,8±144,9	276,2±120,7	P < 0,01 (Д)
ВИЧ-инфицированные больные, получающие ВААРТ (4а, 4б, 4в стадии) (n = 100)	320,5±114,3	276,2±120,7	P < 0,001 (Д)

Примечание. Д — различия считались достоверными при P < 0,05; НД — различия не достоверны. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

реляции Пирсона). Наиболее сильная корреляция выявлена в группе больных 4б и 4в стадий ($r = 0,70$; $P < 0,03$), отсутствие корреляционной связи не зафиксировано в группе ВИЧ-инфицированных на фоне обострения герпесвирусной инфекции и у пациентов, получающих ВААРТ (табл. 3).

Уровень аминокислоты L-лизина и количество копий РНК ВИЧ-1

Полученные данные свидетельствуют об очевидном увеличении уровня РНК ВИЧ-1 в связи с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции. Средние значения вирусной нагрузки у больных в 4а стадии (II группа) ($190\,300 \pm 22\,080$ копий/мл) и 4б, 4в (III группа) ($331\,100 \pm 47\,300$) значительно превышают показатели пациентов в 3 стадии (I группа) ($108\,500 \pm 10\,300$, $P < 0,001$ и $P < 0,0001$ соответственно; t-тест Стьюдента).

Аналогичная достоверная разница в количестве копий РНК ВИЧ-1 выявлена при сравнении больных, получающих ВААРТ ($629,8 \pm 96,7$), относительно показателей у пациентов из I, II, III группы ($P < 0,0001$ для всех групп сравнения).

Максимальные уровни вирусной нагрузки зафиксированы у ВИЧ-инфицированных больных с обострением герпесвирусной инфекции ($1\,075\,300 \pm 653,7$).

При сравнении уровня L-лизина плазмы и количества копий РНК ВИЧ-1 у пациентов в группах I, II и III установлена обратная корреляционная связь ($r = -0,18$, $P < 0,006$; $r = -0,23$, $P < 0,03$ и $r = -0,48$, $P < 0,006$ соответственно; коэффициент корреляции Пирсона).

Достоверная разница уровней аминокислоты и вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных больных, принимающих противовирусную терапию и на фоне обострения герпесвирусной инфекции ($P = 0,83$) не обнаружена (табл. 4).

При ранжировании пациентов общей когорты по уровню виремии, наиболее сильная обратная корреляционная связь выявлена при вирусной нагрузке от 5000 до 50 000 копий/мл ($r = -0,42$, $P < 0,0001$). Соответственно, менее выраженная обратная корреляционная связь зафиксирована у пациентов при вирусной нагрузке от 5000 до 75 000 копий/мл и от 5000 до 100 000 копий/мл ($r = -0,29$, $P < 0,002$ и $r = -0,24$, $P < 0,007$). Слабая обратная корреляционная связь обнаружена в группах больных

ТАБЛИЦА 3. СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ L-ЛИЗИНА ПЛАЗМЫ И АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА CD4 ЛИМФОЦИТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

ВИЧ-инфицированные больные	CD4 лимфоциты (клеток/мкл)	L-лизин (мкмоль/л)	Коэффициент корреляции Пирсона (r)
Общая когорта (n = 650)	356,9±221,3	215,3±150,4	$r = 0,19$, $P < 0,008$ (Д)
Группа I (3 стадия) (n = 360)	490,2±230,7	261,8±143,7	$r = 0,14$, $P < 0,049$ (Д)
Группа II (4а стадия) (n = 210)	341,4±240,7	234,3±136,0	$r = 0,21$, $P = 0,04$ (Д)
Группа III (4б, 4в стадия) (n = 80)	241,5±168,2	149,8±110,8	$r = 0,70$, $P < 0,03$ (Д)
ВИЧ-инфицированные с обострением герпесвирусной инфекции (n = 14)	284,1±173,2	170,8±144,9	$r = 0,57$, $P = 0,10$ (НД)
ВИЧ-инфицированные, получающие ВААРТ (4а, 4б, 4в стадии) (n = 100)	452,3±212,1	320,5±114,3	$r = 0,02$, $P = 0,90$ (НД)

Примечание. Д — различия считались достоверными при P < 0,05; НД — различия не достоверны. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 4. СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ L-ЛИЗИНА ПЛАЗМЫ И УРОВНЯ РНК ВИЧ-1 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

ВИЧ-инфицированные больные	РНК ВИЧ-1 (копий/мл)	L-лизин (мкмоль/л)	Коэффициент корреляции Пирсона (r)
Общая когорта (n = 650)	209 600±18 700	215,3±150,4	r = -0,14, P < 0,023 (Д)
Группа I (3 стадия) (n = 360)	108 500±10 300	261,8±143,7	r = -0,18, P < 0,006 (Д)
Группа II (4а стадия) (n = 210)	190 300±22 050	234,3±136,0	r = -0,23, P < 0,031 (Д)
Группа III (4б, 4в стадия) (n = 80)	331 100±47 300	149,8±110,8	r = -0,48, P = 0,006 (Д)
ВИЧ-инфицированные пациенты с обострением герпесвирусной инфекции (n = 14)	1 075 300±653,7	170,8±144,9	r = -0,05, P = 0,86 (НД)
ВИЧ-инфицированные больные, получающие ВААРТ (4а, 4б, 4в стадии) (n = 100)	629,8±96,7	320,5±114,3	r = -0,02, P = 0,83 (НД)

Примечание. Д — различия считались достоверными при P < 0,05; НД — различия не достоверны. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

с количеством копий РНК ВИЧ-1 от 5000 до 500 000 в мл и от 5000 до 1 млн в мл (r = -0,15, P < 0,03 и r = -0,12, P < 0,04, соответственно) (табл. 5, рис. 1).

Результаты исследования свидетельствуют о наличии очевидной связи между вирусной нагрузкой, количеством CD4 лимфоцитов и уровнем аминокислоты L-лизина у ВИЧ-инфицированных больных в 3, 4а и 4б, 4в клинических стадиях заболевания (рис. 2).

Уровень аминокислоты L-лизина в образцах плазмы ВИЧ-инфицированных с медленным прогрессированием заболевания

Из общего массива пациентов, наблюдаемых в «Центре по профилактике ВИЧ/СПИД», в группу «контроллеров» отобраны 13 ВИЧ-инфицированных больных на основании следующих критериев: постоянный уровень вирусной нагрузки менее 500 копий/мл и абсолютное количество CD4 лимфоцитов более 500 клеток/мкл в течение более чем 10 лет после инфицирования ВИЧ. В группу «медленных прогрессоров» включены 25 пациентов с по-

стоянным уровнем РНК ВИЧ-1 менее 10 000 копий/мл и количеством CD4 лимфоцитов более чем 400 клеток/мкл на протяжении более 7 лет от момента инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

В группы сравнения включены 100 больных («классические прогрессоры»), имеющие положительный ВИЧ-статус более 5 лет и 120 доноров.

В ходе исследования проведена оценка уровня L-лизина плазмы, вирусной нагрузки и количества CD4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных из группы «контроллеров», «медленных прогрессоров» в сравнении с «классическими прогрессорами» и здоровыми лицами.

Среднее значение копий РНК ВИЧ-1 в группе «контроллеров» составило 550,3±135,8 в мл, у «медленных прогрессоров» вирусная нагрузка выше, 2635±837,4 копий/мл, и у пациентов из группы сравнения зафиксировано максимальное значение — 188 700±147 300 копий/мл. Абсолютное количество CD4 лимфоцитов в группах сравнения распределено в нисходящем порядке: «контроллеры» — 550,1±123,9 клеток/мкл,

ТАБЛИЦА 5. СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ L-ЛИЗИНА ПЛАЗМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, РАНЖИРОВАННЫХ ПО УРОВНЮ РНК ВИЧ-1

Уровень РНК ВИЧ-1	РНК ВИЧ-1 (копий/мл)	L-лизин (мкмоль/л)	Коэффициент корреляции Пирсона (r)
5000–20 000 (n = 42)	12 400±4432	314,3±150,6	r = -0,35, P < 0,028 (Д)
5000–30 000 (n = 57)	15 990±7155	292,1±151,7	r = -0,32, P < 0,018 (Д)
5000–40 000 (n = 72)	21 190±11 960	284,8±154,20	r = -0,35, P < 0,003 (Д)
5000–50 000 (n = 77)	24 900±14 870	261,7±134,2	r = -0,43, P < 0,0001 (Д)
5000–75000 (n = 108)	32 480±23 070	265,2±156,0	r = -0,29, P < 0,002 (Д)
5000–100 000 (n = 123)	41 790±35 000	261,4±154,8	r = -0,24, P < 0,007 (Д)
5000–250 000 (n = 162)	78 490±76 600	256,1±151,3	r = -0,16, P < 0,048 (Д)
5000–500 000 (n = 188)	122 100±133 500	250,1±150,9	r = -0,15, P < 0,035 (Д)
5000–1 000 000 (n = 257)	180 900±263 600	247,2±142,5	r = -0,12, P < 0,040 (Д)

Примечание. Д — различия считались достоверными при P < 0,05; НД — различия не достоверны. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

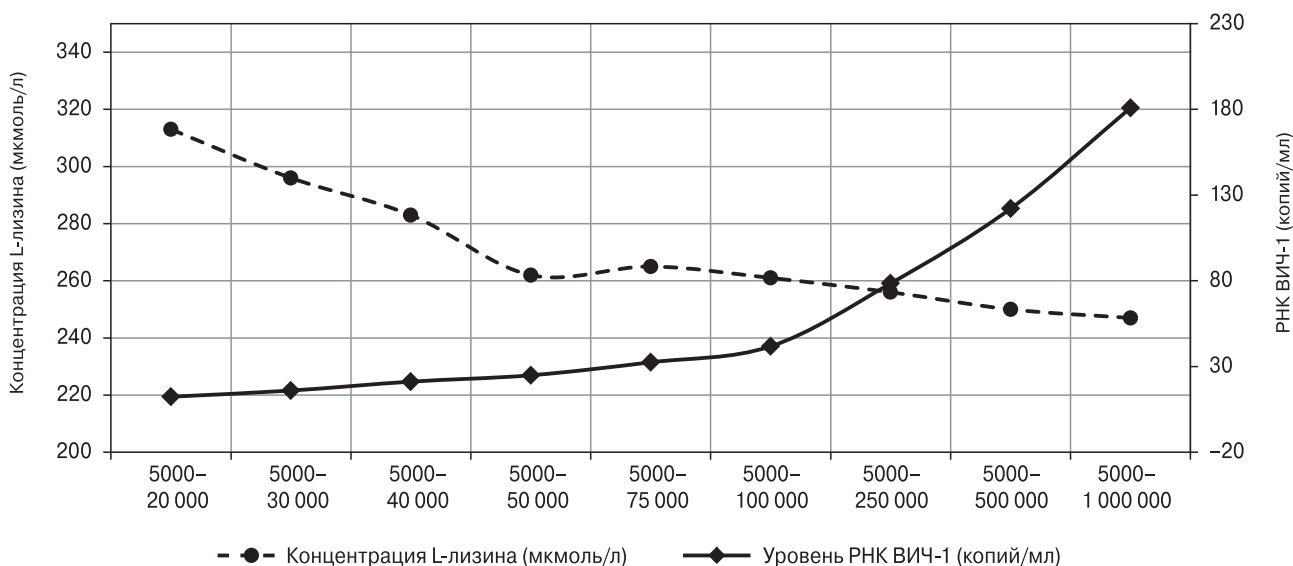


Рисунок 1. Концентрация L-лизина плазмы у ВИЧ-инфицированных больных, ранжированных по уровню РНК ВИЧ-1

«медленные прогрессоры» — $477,2 \pm 326,8$ клеток/мкл, у «классических прогрессоров» выявлено наименьшее количество CD4 лимфоцитов — $354,0 \pm 198,5$ клеток/мкл.

У 75% (13/9) ВИЧ-инфицированных «контроллеров», 60% (25/15) «медленных прогрессоров» и 66% (100/66) «классических прогрессоров» содержание аминокислоты в плазме снижено в сравнении со средним референсным значением уровня L-лизина.

Концентрация аминокислоты достоверно ниже в группе «контроллеров» и «медленных прогрессоров» в сравнении с показателями ВИЧ-инфицированных из группы «классичес-

ких прогрессоров» ($P < 0,0001$ и $P < 0,007$ соответственно; t-тест Стьюдента) и доноров ($P < 0,0001$ и $P < 0,01$ соответственно).

Средний уровень L-лизина плазмы у ВИЧ «контроллеров» практически соответствует значениям группы здоровых лиц ($P = 0,18$).

Таким образом, максимально низкие уровни аминокислоты и наиболее высокие абсолютные значения CD4 лимфоцитов выявлены у ВИЧ «контроллеров» и «медленных прогрессоров» относительно ВИЧ-инфицированных «классических прогрессоров» и контроля. Соответственно, максимальная вирусная нагрузка зафиксирована в группе «классических прогрессоров».

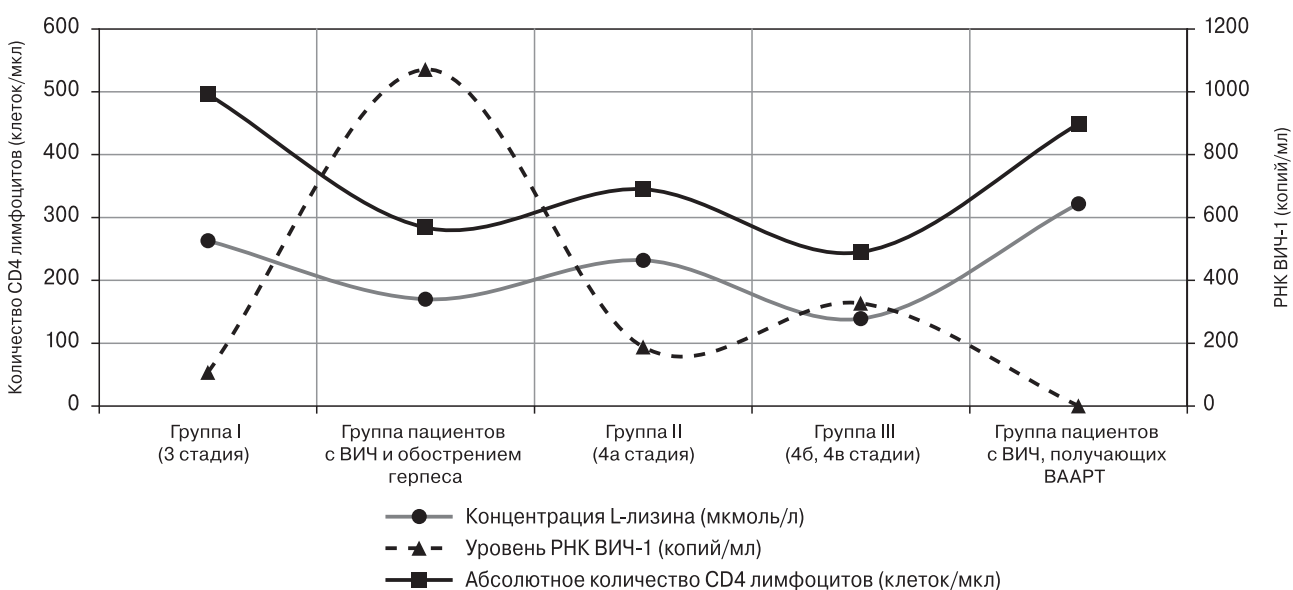


Рисунок 2. Корреляция L-лизина плазмы, уровня РНК ВИЧ-1 и абсолютного количества CD4 лимфоцитов в связи с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции

Уровень L-лизина плазмы, иммунологические и вирусологические показатели ВИЧ-инфицированных больных с медленным прогрессированием заболевания представлены в таблице 6.

Обсуждение

Данное исследование выполнено с целью подтверждения гипотезы о наличии взаимосвязи между уровнем несинтезируемой в организме человека аминокислоты L-лизина и количеством копий РНК ВИЧ-1.

Предполагается, что недостаток или избыток данного незаменимого субстрата белкового обмена может оказывать определенное участие в регулировании процесса репликации ВИЧ и тем самым способствовать прогрессированию заболевания. Постоянный синтез вирусных белков требует огромного расхода аминокислотного фонда, что в конечном итоге приводит к вирусиндуцированному метаболическому дисбалансу и дестабилизации гомеостаза инфицированного организма.

Согласно выдвинутой гипотезе, L-лизин является ключевым элементом в жизненном цикле вируса иммунодефицита человека и затрагивает уязвимый в механизме репликации ВИЧ этап, связанный с инициацией транскрипции РНК вируса через активацию праймера обратной транскриптазы (tRNA^{Lys}). В то же время общеизвестно, что активность tRNA^{Lys} зависит, в том числе, от присутствия в интрацеллюлярной среде достаточного количества ковалентной аминокислоты.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о наличии достоверного изменения содержания L-лизина у ВИЧ-инфицированных больных в связи с клиническим течением заболевания, что подтверждает выдвинутую ранее гипотезу. Концентрация аминокислоты в плазме достоверно снижена у пациентов, не принимающих противовирусную терапию, в прогрессирующих стадиях 4а, 4б и 4в ВИЧ-инфекции. Соответственно, определена достоверная обратная корреляционная

связь уровня L-лизина плазмы и вирусной нагрузки и прямая корреляция с абсолютным количеством CD4 лимфоцитов.

Основываясь на результатах исследования можно постулировать, что избыток или недостаток концентрации эссенциального для организма человека L-лизина, влияет на интенсивность синтеза вирусных белков и репликации ВИЧ, что патогенетически влечет усугубление иммуносупрессии и способствует клиническому прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Данные выводы подтверждаются, на первый взгляд, парадоксальными результатами исследования уровня L-лизина у больных с медленным прогрессированием заболевания. Концентрация аминокислоты в плазме у ВИЧ «контроллеров» и «медленных прогрессоров» достоверно снижена на фоне максимально низких показателей вирусной нагрузки, в то время как при классическом течении заболевания зафиксирована достоверная обратная корреляционная связь между уровнем L-лизина и количеством копий РНК ВИЧ.

Полученные данные можно объяснить наличием определенных ограничивающих механизмов у «контроллеров» и «медленных прогрессоров» и/или дефицитом несинтезируемой аминокислоты, лимитирующей как синтез вирусных белков, так и инициацию репликации вируса посредством изменения активности tRNA^{Lys}.

Поступление в организм ВИЧ-инфицированных больных физиологически адекватного или избыточного уровня L-лизина создает необходимый резерв для стабильного увеличения репродукции вирусных частиц на фоне снижения уровня аминокислоты в плазме. Теоретически, снижение вирусной нагрузки будет способствовать увеличению концентрации аминокислоты, что подтвердилось результатами исследования. Выявлено, что угнетение репликации вируса у пациентов, принимающих противовирусные препараты, сопровождается значительным увеличением фонда L-лизина в плазме с превышением референсных значений.

ТАБЛИЦА 6. СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ L-ЛИЗИНА ПЛАЗМЫ, УРОВНЯ РНК ВИЧ-1 И АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА CD4 ЛИМФОЦИТОВ У ВИЧ «КОНТРОЛЛЕРОВ», «МЕДЛЕННЫХ ПРОГРЕССОРОВ» И «КЛАССИЧЕСКИХ ПРОГРЕССОРОВ»

	ВИЧ «контроллеры» (n = 13)	ВИЧ «медленные прогрессоры» (n = 25)	ВИЧ «классические прогрессоры» (n = 100)	Контроль (n = 120)
L-лизин (мкмоль/л)	162,4±116,3* **	221,2±130,8* **	237,0±145,3	276,2±120,7
РНК ВИЧ-1 (копий/мл)	550,3±135,8*	2635±837,4*	188 700±147 300	–
CD4 лимфоциты (клеток/мкл)	550,1±123,9* **	477,2±326,8* **	354,0±198,5**	1278±235,2

Примечание. *ВИЧ «контроллеры», «медленные прогрессоры» относительно «классических прогрессоров», P < 0,01; **ВИЧ «контроллеры», «медленные прогрессоры» относительно контроля, P < 0,01. Значения представлены как среднее±стандартное отклонение.

Общеизвестно, что при инфекционной патологии различного генеза происходят существенные изменения интенсивности и направленности метаболических процессов, связанные с преобладанием катаболизма белков над их синтезом, развитием отрицательного азотистого баланса, активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, нарушениями внутриклеточного обмена аминокислот [4, 10, 11, 16, 19, 29]. Возникающий метаболический дисбаланс вследствие внедрения и паразитирования инфекционного агента является неспецифическим защитным механизмом стабилизации гомеостаза и оптимального функционирования физиологических систем организма [1, 9, 14, 25]. Клинический мониторинг метаболических изменений в динамике инфекционного процесса представляет практический интерес с позиций патофизиологии для корректировки возникающих нарушений и создания эффективных терапевтических методов контроля заболевания.

В научных источниках встречаются данные об изменении аминокислотного профиля при различных патологических состояниях, в том числе при ряде инфекционных заболеваний [3, 20, 22, 23, 26, 28]. Дисбаланс аминокислот в связи с ВИЧ-инфекцией малоизучен и представлен единичными и противоречивыми сведениями [2, 6, 9, 15, 17], в то же время значимость мониторинга аминокислотного спектра в патогенетическом аспекте заболевания не вызывает сомнений. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии, в частности, достоверных изменений концентрации L-лизина в связи с клиническим течением ВИЧ-инфекции.

В ходе исследования установлено, что у 57% пациентов в 3 «субклинической стадии» и у 68% пациентов в 4а и 4б, 4в стадиях вторичных заболеваний, содержание аминокислоты в плазме снижено в сравнении показателем группы здоровых лиц. Существенное снижение уровня L-лизина ниже референсного минимума (144 мкмоль/л) зафиксировано в 32% исследованных образцов плазмы ВИЧ-инфицированных больных, в то время как у 80% пациентов, принимающих противовирусную терапию, концентрация аминокислоты достоверно увеличилась.

Влияние факторов питания на выявленные колебания уровня L-лизина плазмы нивелировано константными показателями индекса массы тела в сравниваемых группах пациентов. Снижение концентрации аминокислоты в связи с клиническим течением ВИЧ-инфекции обусловлены в первую очередь достоверным вирусспецифическим воздействием на внутриклеточный обмен L-лизина.

Общеизвестно, что снижение веса при прогрессирующих стадиях заболевания происхо-

дит в первую очередь за счет потери мышечной массы. На фоне колоссальных объемов синтеза вирусных протеинов происходит хроническое компенсаторное пополнение фонда несинтезируемых аминокислот из внутренних резервов организма [1, 3, 14, 20, 22, 27], что с течением времени приводит к существенному изменению аминокислотного профиля и дестабилизации гомеостаза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

В то же время в научной литературе имеются сведения о влиянии дефицита эссенциальных субстратов белкового синтеза в экстрацеллюлярной среде на ингибирование и/или абортирование репликации в некоторых вирусных системах [3, 20, 22, 23, 26, 28]. Нарушения в структуре капсида и недостаток вирусных нуклеиновых кислот выявлены у реовируса и ряда других вирусов [4, 10, 11, 16, 19, 29]. Отсутствие аминокислоты L-лизина в клеточных культурах не приводило к полному прекращению репродукции реовируса, но способствовало образованию значительного количества дефектных вирусных частиц, свободных от вирусной нуклеиновой кислоты [16]. При добавлении лимитирующей аминокислоты в экстрацеллюлярную среду зафиксировано восстановление репродукции полноценных вирусных частиц.

В то же время в эксперименте с предварительным «аминокислотным голоданием» клеточной культуры и последующей инокуляции вируса, выявлено значительное усиление ингибирующего эффекта дефицита лимитирующей аминокислоты на вирусную репликацию. Формирование вирусных частиц было полностью прекращено, за исключением синтеза ряда капсидных белков.

На основании имеющихся сведений о достоверном влиянии качественного и количественного спектра аминокислот на темпы репликации вирусных систем предполагается, что изменение уровня L-лизина может способствовать рецидивированию герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных. Данное предположение аргументируется фактом реактивации вируса простого герпеса типа (ВПГ) в связи с увеличением вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции и известным феноменом антагонизма между L-лизином и L-аргинином, лимитирующего репликацию ВПГ.

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие минимальных значений аминокислоты на фоне максимальной вирусной нагрузки в группе ВИЧ-инфицированных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. С высокой степенью вероятности можно предположить, что у пациентов с низкой концентрацией L-лизина существует высокий риск рецидива герпесвирусной инфекции.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии аминокислотного дисбаланса у ВИЧ-инфицированных больных, в частности, достоверного снижения уровня L-лизина плазмы, коррелирующего с основными объективными критериями клинической классификации ВИЧ-инфекции — вирусной нагрузкой и степени иммуносупрессии.

Установлена обратная корреляционная связь между количеством копий РНК ВИЧ-1 и концентрацией L-лизина в плазме. Наиболее низкие показатели уровня аминокислоты выявлены в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции на фоне максимальных значений вирусной нагрузки. В то же время, угнетение репликации ВИЧ при приеме противовирусных препаратов сопровождается достоверным увеличением концентрации L-лизина с превышением референсных значений. Максимально

низкие значения аминокислоты и количества копий РНК ВИЧ-1 зафиксированы у пациентов с медленным прогрессированием заболевания: «контроллеров» и «медленных прогрессоров», что подтверждает предположение о лимитирующем влиянии L-лизина на интенсивность синтеза вирусных белков и репликации ВИЧ посредством изменения активности tRNA^{Lys}.

Результатами настоящего исследования предполагается, что избыток незаменимой аминокислоты увеличивает уровень вирусной нагрузки, патогенетически усугубляя иммуносупрессию и способствуя клиническому прогрессированию заболевания.

Дальнейшее изучение метаболических изменений и, в частности, аминокислотного профиля, вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека представляется перспективным направлением в создании эффективных методов коррективы возникающих нарушений и контроля ВИЧ-инфекции.

Список литературы/References

1. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Терсенов О.А. Биохимические сдвиги и их оценка в диагностике патологических состояний. М.: Медицинская книга, 2002. 318 с. [Byshevskiy A.Sh., Galyan S.L., Tersenev O.A. *Biokhimicheskie sdvigi i ikh otsenka v diagnostike patologicheskikh sostoyanii* [Biochemical changes and their evaluation in the diagnosis of pathological states]. Moscow: Medical book, 2002, 318 p.]
2. Alireza A., Tahereh S. Hyperhomocysteinemia in HIV-infected individuals: correlation of a frequent prothrombotic factor with CD4+ cell count. *Oman. Med. J.*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 224–227. doi: 10.5001/omj.2012.50
3. Beisel W.R., Sawyer W.D., Ryll E.D., Crozier D. Metabolic effects of intracellular infections in man. *Ann. Internal Med.*, 1967, vol. 67, pp. 744–779. doi:10.7326/0003-4819-67-4-744
4. Everitt E., Sundquist B., Philipson L. Mechanism of the arginine requirement for adenovirus synthesis // I. Synthesis of structural protein. *J. Virol.*, 1971, vol. 8, pp. 742–753.
5. Fafournoux P., Bruhat A., Jousse C. Amino acid regulation of gene expression. *Biochem. J.*, 2000, vol. 351, no. 1, pp. 1–12.
6. Fuchs D., Möller A.A., Reibnegger G., Stöckle E., Werner E.R., Wachter H. Decreased serum tryptophan in patients with HIV-1 infection correlates with increased serum neopterin and with neurologic/psychiatric symptoms. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1990, vol. 3, no. 9, pp. 873–876.
7. Grunfeld C., Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992, vol. 327, no. 5, pp. 329–37. doi:10.1056/nejm199207303270506
8. Guo F., Cen S., Niu M., Javanbakht H., Kleiman L. Specific inhibition of the synthesis of human Lysyl-tRNA synthetase results in decreases in tRNALys incorporation, tRNALys annealing to viral RNA, and viral infectivity in human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 18, pp. 9817–9822.
9. Hortin G.L., Landt M., Powderly W.G. Changes in plasma amino acid concentrations in response to HIV-1 infection. *Clin. Chem.*, 1994, vol. 40, no. 5, pp. 785–789.
10. Ikeda K., Yamasaki H., Suzuki Y., Hajime K.A., Arakawa T. Novel strategy with acidic arginine solution for the treatment of influenza a virus infection (Review). *Exp. Ther. Med.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 251–256. doi: 10.3892/etm_00000039
11. Inglis V.B.M. Requirement of arginine for the replication of herpes virus. *J. Gen. Virol.*, 1968, vol. 3, pp. 9–17. doi: 10.1099/0022-1317-3-1-9
12. The GAP Report. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*, 2014, 422 p.
13. Kilberg M.S., Hutson R.G., Laine R.O. Amino acid-regulated gene expression in eukaryotic cells. *FASEB J.*, 1994, vol. 8, no. 1, pp. 13–19.
14. Kotler D.P., Tierney A.R., Wang J., Pierson R.N. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, vol. 50, pp. 444–447.
15. Laurichesse H., Tauveron I., Gourdon F., Cormerais L., Champredon C., Charrier S., Rochon C., Lamain S., Bayle G., Laveran H., Thieblot P., Beytout J., Grizard J. Threonine and methionine are limiting amino acids for protein synthesis in patients with AIDS. *J. Nutr.*, 1998, vol. 128, no. 8, pp. 1342–1348.
16. Loh P.C., Oie H.K. Role of lysine in the replication of reovirus: I. Synthesis of complete and empty virions. *J. Virol.*, 1969, vol. 4, no. 6, pp. 890–895.
17. Lukashova E.V., Berezov T.T. L-Lysine alpha-oxidase: physico-chemical and biological properties. *Biochemistry*, 2002, vol. 67, no. 10, pp. 1394–1402.

18. Maeda J., Higashiyama M., Imaizumi A., Nakayama T., Yamamoto H., Daimon T., Yamakado M., Imamura F., Kodama K. Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer: a case control study. *BMC Cancer*, 2010, vol. 10, p. 690. doi: 10.1186/1471-2407-10-690
19. Naito T., Irie H., Tsujimoto K., Ikeda K., Arakawa T., Koyama A.H. Antiviral effect of arginine against herpes simplex virus type 1. *Int. J. Mol. Med.*, 2009, vol. 23, no. 4, pp. 495–499. doi: 10.3892/ijmm_00000156
20. Pisters P.W., Brennan M.F. Amino acid metabolism in human cancer cachexia. Review. *Annu. Rev. Nutr.*, 1990, vol. 10, pp. 107–132. doi: 10.1146/annurev.nu.10.070190.000543
21. Schneider R.J., Shenk T. Impact of virus infection on host cell protein synthesis. *Annu. Rev. Biochem.*, 1987, vol. 56, pp. 317–332. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.001533
22. Sherman I.W. Amino acid metabolism and protein synthesis in malarial parasites. *Bull. World Health Organ.*, 1977, vol. 55, no. 2–3, pp. 265–276.
23. Tankersley R.W. Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells. *J. Bacteriol.*, 1964, vol. 87, pp. 609–613.
24. Tisne C., Roques B.P., Dardel F. The annealing mechanism of HIV-1 reverse transcription primer onto the viral genome. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 5, pp. 3588–3595.
25. Wannemacher R.W.Jr. Key role of various individual amino acids in host response to infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, vol. 30, no. 8, pp. 1269–1280.
26. Wannemacher R.W.Jr., Pekarek J.R., Bartelloni P.J., Vollmer R.T., Beisel W.R. Changes in individual plasma amino acids following experimentally induced sand fly fever virus infection. *Metabolism*, 1972, vol. 21, no. 1, pp. 67–76. doi: 10.1016/0026-0495(72)90021-2
27. Wheeler D.A., Gibert C.L., Launer C.A., Muurahainen N., Elion R.A., Abrams D.I., Bartsch G.E. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1998, vol. 18, pp. 80–85.
28. Wigand R., Kümel G. Amino acid requirement of adenovirus multiplication. *J. Gen. Virol.*, 1978, vol. 39, pp. 281–292. doi: 10.1099/0022-1317-39-2-281
29. Yamasaki H., Tsujimoto K., Koyama A.H., Ejima D., Arakawa T. Arginine facilitates inactivation of enveloped viruses. *J. Pharm. Sci.*, 2008, vol. 97, no. 8, pp. 3067–3073. doi: 10.1002/jps.21224

Автор:

Буторов Е.В., к.м.н., врач-эпидемиолог, врач клинической лабораторной диагностики, КУ ХМАО-Югры Сургутский Центр по профилактике СПИД, г. Сургут, Россия.

Author:

Butorov E.V., PhD (Medicine), Clinical Epidemiologist, Clinical Pathologist, The Municipal Center of HIV/AIDS Prophylaxis, Surgut, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.10.2014
Отправлена на доработку 07.01.2015
Принята к печати 09.07.2015

Received 02.10.2014
Revision received 07.01.2015
Accepted 09.07.2015