

ФЕНОМЕН ДОЛГОСРОЧНОГО ОТСУТСТВИЯ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ

Суслов К.В., Берзина А.Г.

Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им В.П. Сербского» г. Москва, Россия

Статья поступила 10.10.2023

Ретроспективные исследования показали, что потребители инъекционных наркотиков (ПИН) составляют подавляющее большинство среди ВИЧ-инфицированных пациентов с долгосрочным отсутствием прогрессии к СПИДу без приема антиретровирусных препаратов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе данного феномена, до сих пор неизвестны. В обзоре рассматриваются различные иммунологические и вирусологические аспекты феномена в контексте режима приема опиоидов, обладающих иммуносупрессивным действием. Согласно гипотезе (Suslov & Berzina, 2023), опиоид-опосредованная временная иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных ПИН могла привести к вторичному иммунному ответу с индукцией РФ (ревматоидный фактор) антител, усиливающих нейтрализацию вируса. Исследование данного феномена открывает перспективы для продления жизни ВИЧ-инфицированных с возможностью полного излечения от вируса иммунодефицита человека.

Ключевые слова: потребители инъекционных наркотиков; ПИН; опиоиды; ВИЧ; долгосрочное отсутствие прогрессии ВИЧ-инфекции; полное излечение от ВИЧ; временная иммуносупрессия; ревматоидный фактор; РФ антитела, усиливающие нейтрализацию; NeRFa.

Для цитирования: Суслов К.В., Берзина А.Г. Феномен долгосрочного отсутствия прогрессии ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков // Вопросы наркологии. 2023. Т. 35, № 6. С. 36–59.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается большое количество потребителей психоактивных веществ (ПАВ) (около 300 млн человек), среди которых примерно 13 млн являются потребителями инъекционных наркотиков (ПИН) [1; 2]. При этом доля ВИЧ-инфицированных среди ПИН в мире варьирует от региона к региону, в частности достигая 25,4% для Восточной Европы. По официальным оценочным

Об авторах:

Сулов Константин Викторович (автор для переписки), сотрудник лаборатории аналитической токсикологии и иммунохимии ННЦ наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN: 9223-9990; ORCID: 0009-0007-0427-9351; suslov_kv@mail.ru

Берзина Ася Григорьевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии и иммунохимии ННЦ наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN: 5640-3962; ORCID: 0009-0002-9221-6660.

данным, в России по состоянию на 2020 г. доля ВИЧ-инфицированных среди ПИН составляла 27,18% [2].

В отдельных городах России, таких как Санкт-Петербург, доля ВИЧ-инфицированных среди ПИН в отдельные годы могла достигать очень больших значений вплоть до 50%. Так, при исследовании когорты в г. Санкт-Петербург, состоящей из 717 ПИН было обнаружено, что доля ВИЧ-инфицированных среди них составила 35% [3]. При этом 86% зарегистрированных ПИН употребляли героин инъекционным путем в течение 3 месяцев непосредственно перед обследованием [3].

Как правило, ПИН в подавляющем большинстве употребляют опиоиды или опиаты. Так, в Республике Беларусь в 2010 г. 96% ПИН потребляли наркотические вещества опийной группы [4]. При этом среди ВИЧ-инфицированных ПИН доля лиц, потребляющих наркотики опийной группы, в том же году была еще выше и составила 99,1% [4]. В России в последние два десятилетия идет постепенное снижение доли инъекционных наркоманов среди всех ВИЧ-инфицированных и доминирующим стала передача инфекции половым путем. Несмотря на это, ВИЧ-инфицированные ПИН представляют большую группу людей, требующих одновременного лечения от наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции [5].

Долгое время считалось, что наркотики сами по себе способны усиливать инфицирование клеток, тем самым способствуя быстрому распространению ВИЧ-инфекции среди ПИН. Поэтому для авторов статьи [6], проводившим крупнейшее по масштабам за всю историю ретроспективное исследование ВИЧ-инфицированных, показался удивительным зафиксированный ими факт, что ПИН в своем количестве составили преобладающую часть среди всех пациентов с долгосрочным отсутствием прогрессии к СПИДу без антиретровирусной терапии.

В настоящем обзоре собраны имеющиеся литературные данные о данном феномене в свете имеющихся данных по патогенезу ВИЧ-инфекции и об иммуносупрессивных свойствах опиоидов. Это может иметь большое значение для улучшения качества жизни ВИЧ-инфицированных ПИН и может помочь в разработке эффективных методов полной элиминации ВИЧ из организма. В соответствии с задачами цифровой медицины будущего данный обзор поможет профессионально сформулировать запросы искусственному интеллекту, работающему с большими данными, накопленными медицинскими учреждениями, и получить на основе ответов персонализированные терапевтические рекомендации.

ФЕНОМЕН ДОЛГОСРОЧНОГО ОТСУТСТВИЯ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПИН

Ретроспективные исследования больших когорт ВИЧ-инфицированных пациентов в Китае [6; 7] и Швеции [8] показали парадоксальные результаты, представляющие следующий феномен: большинство пациентов с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии оказались ПИН.

Ретроспективное исследование в Китае на общенациональном уровне большой когорты ВИЧ-инфицированных (89 201 человек; 1989–2016 гг.) показало, что 1749 человек относятся к категории лиц с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции без приема антиретровирусных препаратов, среди которых обнаружилось наличие высокого процента (70,7%) ПИН [6]. При этом в этой же когорте, но среди всех лиц без долгосрочного отсутствия прогрессии ВИЧ-инфекции, доля ПИН составила всего лишь 37,1% [6]. Лица, относящиеся к категории с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции, согласно определению, данному авторами статьи, в течение восьми и более лет должны были постоянно иметь уровень CD4+ Т-лимфоцитов равный или более 500 клеток/мкл без применения антиретровирусной терапии и в отсутствии СПИДа [6]. В другом исследовании в Китае был обнаружена схожая доля (68,1%) ПИН среди лиц с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции [7].

В ретроспективном исследовании в Швеции в когорте ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих из двух групп (первая – 63 гомосексуала; вторая – 125 ПИН), спустя 10 лет после начала инфекции от СПИДа умерло в первой группе 51% гомосексуалов, а во второй группе всего лишь 15% ПИН [8]. Это свидетельствует о замедленном течении прогрессии ВИЧ-инфекции среди ПИН по сравнению с гомосексуалами, что также дополнительно поддержано и другими количественными данными такими, как время до понижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов в крови ниже 200 клеток/мкл и время наступления СПИД-индикаторных заболеваний [8].

В исследовании в Нидерландах в когорте ВИЧ-инфицированных, кумулятивная встречаемость R5-X4 ВИЧ-переключения за 4-летний период еще до наступления СПИДа была почти в два раза выше для группы гомосексуалистов по сравнению с группой ПИН [9]. При этом следует отметить, что R5-X4 ВИЧ переключение, представляющее собой переключение тропизма вируса из слабой формы R5 ВИЧ-1 (использует CCR5-рецептор для инфекции клеток; в старой терминологии: форма, не индуцирующая образование синцития) в форму X4 ВИЧ-1 с сильным цитопатическим действием (использует CXCR4-рецептор для инфекции клеток; в старой терминологии: форма, индуцирующая образование синцития), сопровождается резким снижением количества CD4+ Т-клеток и быстрой прогрессией к СПИДу [9].

Авторами вышеперечисленных исследований предлагались различные возможные объяснения феномену долгосрочного отсутствия прогрессии к СПИДу у ВИЧ-инфицированных ПИН. Были высказаны мнения о том, что причиной является «дефектный» вариант вируса ВИЧ, который распространился именно среди наркоманов в Китае [6]. Но это предположение может быть маловероятно хотя бы потому, что совсем в другой стране (Швеции) среди ВИЧ-инфицированных ПИН тоже наблюдался подобный феномен [8].

В свою очередь исследователи из Швеции предложили концепцию того, что сам инъекционный путь передачи мог вызвать такой эффект [8]. Данная концепция легко подвергается сомнению в свете тех фактов, что ряд иммунологических явлений, характерных для ВИЧ-инфицированных ПИН (например, высокий уровень распространенности тромбоцитопении), являются связанными с приемом наркотиков в отдаленном прошлом, а не с недавней инъекцией ПАВ [10]. Нидерландское исследование [9] о более низкой встречаемости R5-X4 ВИЧ-1 переключения у ВИЧ-инфицированных ПИН по сравнению с ВИЧ-инфицированными гомосексуалистами скорее свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в данный феномен.

Несмотря на различные предположения, авторы исследований [6; 8] сходятся во мнении, что молекулярные механизмы феномена долгосрочного отсутствия прогрессии у ВИЧ-инфицированных ПИН до сих пор неизвестны. Далее будут рассмотрены различные аспекты, начиная от патогенеза ВИЧ-инфекции и заканчивая иммунным ответом по нейтрализации вируса, которые могут потенциально играть важную роль в вышеупомянутом феномене.

ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Вирус иммунодефицита человека относится к роду лентивирусов, к которым также относятся вирус иммунодефицита кошек (FIV), вирус инфекционной анемии лошадей (EIAV) и другие вирусы [11–13]. Подобно другим вирусам, ВИЧ имеет в своем составе прион-подобные белки [14; 15]. Такие белки, благодаря обратимым конформационным изменениям в своей вторичной структуре (α/β -переключение) способны распознавать рецепторы на клетках-мишенях и осуществлять слияние вируса с мембраной клетки [14]. Ген *env* ВИЧ кодирует два белка оболочки: gp41 и gp120. Тример из белков gp120 способен взаимодействовать с рецептором CD4 и хемокиновыми рецепторами (CCR5 или CXCR4) на клетках-мишенях [16]. После того как произошло распознавание рецептора, тример из белков gp41 ВИЧ осуществляет «слияние» оболочки вируса и клеточной мембраны [16]. Мутации белка gp120 позволяют ВИЧ не только ускользать от иммунного ответа со стороны антител, но и дают возможность вирусу менять тропизм через R5-X4 ВИЧ переключение [17].

Патогенез ВИЧ-инфекции включает в себя три стадии: острая фаза, бессимптомный период и стадия синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [11]. Первая (острая) фаза ВИЧ-инфекции включает в себя активное размножение вируса первичной формы R5 ВИЧ в крови. Далее вирус в значительной степени «исчезает» из крови и накапливается в фолликулах вторичных лимфоидных органов. После этого наступает длинный бессимптомный период, в течение которого более 98% ВИЧ в организме находится в виде вирионов на поверхности фолликулярных дендритных клеток, представляющих самый большой внеклеточный «резервуар» для ВИЧ [18]. Частицы ВИЧ на поверхности фолликулярных

дендритных клеток находятся в составе иммунных комплексов с антителами класса IgG и молекулами комплемента C3d [19]. На протяжении всего бессимптомного периода ВИЧ-инфекции иммунные комплексы ВИЧ-IgG инфекционны. Фолликулярные дендритные клетки способствуют эффективной инфекции CD4+ Т-клеток, постоянно мигрирующих через вторичные лимфоидные органы [20]. Поскольку большинство инфицированных CD4+ Т-клеток находится в фолликулах вторичных лимфоидных органов [18], уровень репликации ВИЧ в последних будет отражаться на уровне вирусной нагрузки в крови.

В конце длинного бессимптомного периода происходит R5-X4 ВИЧ переключение с образованием формы X4 ВИЧ, которая обладает сильной цитопатичностью. Одна CD4+ Т-клетка, инфицированная формой X4 ВИЧ, способна «сливаться» с множеством неинфицированных CD4+ Т-клеток с образованием гигантской многоядерной клетки (синцитий), погибающей уходом в апоптоз [9]. В результате массовой гибели CD4+ Т-клеток во вторичных лимфоидных органах наступает инволюция последних, а уровень CD4+ Т-клеток в крови становится ниже 200 клеток/мкл [11]. Одновременно с этим угнетенная в своих функциях адаптивная иммунная система перестает противостоять возникающим в большом количестве новым мутированным формам X4 ВИЧ, все более разрушающим оставшиеся CD4+ Т-клетки. Появляются условия для появления различных оппортунистических инфекций и наступает терминальная стадия: СПИД.

Любой организм при первой встрече с ранее неизвестным для него инфекционным агентом формирует первичный иммунный ответ, характеризующийся продукцией слабоспецифичных (низкоаффинных) антител класса IgM. При этом низкая аффинность IgM частично компенсируется высокой avidностью последнего, представляющего собой пентамер с десятью сайтами связывания антигена. В фолликулах вторичных лимфоидных органов происходит процесс созревания аффинности антител, который включает в себя процесс соматического гипермутирования варибельных генов иммуноглобулинов и последующей селекции В-клеток, несущих высокоаффинные антитела против чужеродных антигенов, представленных в нативной форме на поверхности фолликулярных дендритных клеток [21]. Циклы мутаций и селекции приводят к образованию плазмочитов, продуцирующих высокоаффинные антитела класса IgG, и В-клеток памяти. При повторной встрече организма с тем же самым инфекционным агентом в ходе так называемого вторичного иммунного ответа именно В-клетки памяти превращаются в плазмочиты с активной продукцией высокоспецифичных (высокоаффинных) антител класса IgG.

В фолликулах в так называемых центрах размножения (*germinal centers*) активно пролиферирующие В-клетки (центробласты) внутри себя специфически экспрессируют фермент-мутатор AID (индуцированная активацией цитидиновая деаминаза), играющий ключевую роль в процессе соматического гипермутирования [21–23]. Уровень мутаций при AID-опосредованном гипермутировании ге-

нов иммуноглобулинов примерно в миллион раз превышает обычный уровень мутаций во всех остальных частях генома человека. Такой уровень мутаций является опасным и может привести к канцерогенезу, если будет абберантным, то есть затронет другие части генома человека [24]. Но эволюционно этот механизм защиты закрепился, поскольку немедленная защита от внешней инфекции важнее для выживания вида, чем долгосрочные риски возникновения канцерогенеза из-за нестабильности генома, вызванной мутациями [24].

Была предложена гипотеза [17], согласно которой часть гена *env* ВИЧ, кодирующая белок оболочки gp120, мутирует через AID-опосредованное абберантное соматическое гипермутирование, приводя к R5-X4 ВИЧ переключению. Фактически тот же самый фермент AID, который мутирует вариабельные гены антител, генерирует разнообразие белка gp120 оболочки ВИЧ. Иными словами, ВИЧ «взламывает» ключевой механизм, ответственный за разнообразие антител, и использует фермент AID для генерации собственного разнообразия. Вдобавок, учитывая многочисленные гомологии по аминокислотной последовательности между иммуноглобулинами и белком gp120 оболочки вируса [25], ВИЧ становится «невидимым» для антител [17]. Таким образом, вирус создает условия, при которых процесс созревания аффинности антител во времени никогда «не догонит» новые появляющиеся мутантные формы ВИЧ. Это отличает ВИЧ от многих других вирусов. AID-опосредованный неконтролируемый экспоненциальный рост количества новых мутантных вариантов X4 ВИЧ, массово убивающих большое количество CD4+ Т-лимфоцитов, приводит к СПИДу [26].

Гипотеза [17] не только объясняет подавляющую локализацию ВИЧ в фолликулах вторичных лимфоидных органов, но и дает ответ на вопрос, почему бессимптомный период такой длинный. Ведь на центробластах, В-клетках со специфической экспрессией AID, отсутствует рецептор CCR5 для первичной формы R5 ВИЧ в отличие от рецептора CXCR4, хорошо представленного на поверхности данных клеток. Для дальнейшего R5-X4 ВИЧ переключения вирусу R5 ВИЧ необходимо «проникнуть» к AID ферменту в центробласты. Такое чрезвычайно редкое и практически невозможное событие скорее всего носит чисто вероятностный характер, зависит от «загруженности» фолликулярных дендритных клеток вирусом, то есть определяется абсолютным количеством вирусных частиц на их поверхности. В действительности, длина бессимптомного периода тем меньше, чем выше установившаяся в течение его вирусная нагрузка (*set-point viral load*, SPVL) [27]. Последняя, в свою очередь, может зависеть от загруженности фолликулярных дендритных клеток вирусом иммунодефицита человека. Гипотезу [17] поддерживают данные аутопсии ВИЧ-инфицированных пациентов с разнообразием монофилетической группы (происходящей эволюционно от одного вирусного варианта) вариантов ВИЧ на поверхности фолликулярных дендритных клеток [28] и эксперименты *in vitro* по изучению мутаций генов ВИЧ в В-клетках [29].

Из вышеизложенного следует, что начало бессимптомного периода, находящееся по времени весьма далеко от стадии СПИД, может быть наиболее подходящим для применения терапевтических подходов по элиминации ВИЧ. Однако здесь возникает другая фундаментальная проблема нейтрализации вируса с помощью антител. Вирус иммунодефицита человека, как и многие другие вирусы, использует антитело-зависимое усиление инфекции (ADE), когда антитела способствуют еще более эффективному заражению клетки вирусом через Fc-рецептор, экспрессированный на ее поверхности [30; 31]. Более того, антитела, усиливающие инфекцию, способствуют прогрессии ВИЧ-инфекции [31]. Возможно, по причине антитело-зависимого усиления инфекции до сих пор не создана эффективная вакцина против ВИЧ, основанная на индукции нейтрализующих антител. Антитела, выработанные против белка gp120 оболочки конкретного штамма ВИЧ после профилактической вакцинации, с очень большой вероятностью могут оказаться не нейтрализующими, а, наоборот, антителами, усиливающими инфекцию через механизм (ADE). Причиной этому является очень большое разнообразие циркулирующих в человеческой популяции вариантов ВИЧ.

РФ АНТИТЕЛА, УСИЛИВАЮЩИЕ НЕЙТРАЛИЗАЦИЮ (NERFA)

ВИЧ подобно многим другим вирусам образует инфекционные иммунные комплексы (вирус-IgG) с иммуноглобулинами класса G (IgG). Ревматоидный фактор (РФ) класса IgM в присутствии молекул комплемента способен нейтрализовать инфекционные комплексы вирус-IgG [32]. На сегодняшний день это единственный известный способ по нейтрализации таких иммунных комплексов.

Ревматоидные факторы (РФ) представляют собой антитела, связывающиеся с константной частью (Fc) иммуноглобулина G. При употреблении термина «ревматоидный фактор» часто возникает ассоциация с аутоиммунным заболеванием ревматоидный артрит. Парадоксально, но РФ антитела впервые были обнаружены при заболеваниях, не связанных с ревматоидным артритом [33]. Далее было показано, что РФ антитела могут быть как патологическими, так и физиологическими [34]. Патологические РФ антитела представляют собой высокоаффинные гипермутированные иммуноглобулины класса G (IgG), способные связывать самих себя с образованием крупных комплексов, приводящих к локальному воспалению в суставах при ревматоидном артрите [35]. Физиологические РФ антитела являются иммуноглобулинами класса M (IgM), которые появляются временно в течение острой фазы инфекции и при этом не оставляют каких-либо вредных последствий для организма [34; 36].

Физиологические РФ антитела (IgM РФ) индуцируются в различных инфекционных процессах и являются частью иммунного ответа против различных патогенов [37–39]. РФ антитела усиливают нейтрализацию различных вирусов, включая ВИЧ [40]. Фундаментальная защитная роль РФ антител прослеживается как

в развитии плода, так и вскоре после рождения ребенка. Физиологические IgM РФ плода представляют собой первый доступный ему способ защиты от трансплацентарной инфекции [41]. В свою очередь, материнское молоко содержит IgM РФ антитела, защищающие новорожденных от инфекций [38].

Физиологические IgM РФ возникают при вторичном иммунном ответе на инфекцию [36]. В свою очередь, иммунизация иммунными комплексами антиген-IgG вызывает продукцию IgM РФ [42]. Уровень продукции IgM РФ связан с количеством циркулирующих иммунных комплексов при инфекции [43]. Ревматоидные факторы IgM проявляют высокую специфичность к новым конформационным эпитопам, появляющимся на фрагменте Fc иммуноглобулина G при образовании иммунного комплекса IgG-антиген [44]. Такое высокоспецифическое связывание усиливает взаимодействие между антигеном и IgG [44]. Мультимерные IgM РФ повышают avidность взаимодействия иммуноглобулинов IgG с патогеном [45], способствуют агрегации вирусных частиц [39] и эффективному удалению иммунных комплексов из организма [46]. За счет своей мультимерности ревматоидные факторы IgM способны амплифицировать иммунный ответ через эффективную нейтрализацию патогена даже в случае небольшого количества антител IgG, находящихся на его поверхности [38; 39].

Если представить себе иммунные комплексы патогена (вирус, бактерия и т.д.) с различными антителами и молекулами комплемента, то последние можно послойно проклассифицировать [47]. Иммуноглобулины IgG, непосредственно взаимодействующие с патогеном через высокоаффинное связывание, могут быть названы антителами первого порядка. Ревматоидные факторы IgM представляют собой антитела второго порядка, которые путем высокоспецифического связывания с новыми конформационными эпитопами на Fc-фрагментах IgG усиливают взаимодействие IgG-патоген и повышают avidность всей конструкции, составленной из антител. Присоединяющиеся далее молекулы комплемента и другие антитела будут составлять третий порядок и т.д.

Удивительно, что несмотря на отдельные публикации, физиологические РФ антитела с их защитным действием против инфекций по какой-то причине не получили должного внимания со стороны ученых. J.D. Almeida и A.H. Griffith считают, что причиной является данное антителам изначально неправильное название «ревматоидный фактор», которое фактически привело к односторонней трактовке данного понятия с акцентом на патологические РФ антитела [39]. Было предложено оставить понятие «ревматоидный фактор» для патологических РФ антител, в то время как физиологические РФ антитела с защитным по отношению к инфекции действием назвать как антиглобулин, относящийся к инфекции (*infection related antiglobulin*, IRAG) [39]. Но понятие «антиглобулин» в данном случае не очень удачно, поскольку слишком многозначно и может включать в себя в том числе и антиидиотипические антитела. Поэтому для физиологических РФ антител было предложено понятие РФ антител, усиливающих нейтрализацию

(*neutralization-enhancing RF antibodies*, NeRFa) [47–49]. В данном случае от прошлого понятия «ревматоидный фактор» остались лишь напоминающие его две буквы «RF» и, согласно определению, отражающие взаимодействие таких антигенов с Fc-фрагментом IgG. Также в названии *neutralization-enhancing RF antibodies* отражена ключевая роль данных антител в усилении нейтрализации патогена.

Похоже, что из-за вышеупомянутых препятствий в терминологии антитела второго порядка (IgM NeRFa) с их громадным потенциалом, представляющие собой целый «пласт» в иммунологии, ускользнули от внимания исследователей [47–49]. До сих пор большинство ученых в области иммунологии и вакцинологии рассматривают лишь антитела первого порядка и стремятся увеличивать эффективность последних лишь путем расширения спектра их действия. При этом остается нерешенной проблема антитело-зависимого усиления инфекции (ADE), которое ВИЧ сильно эксплуатирует в своих целях. Антитела IgM NeRFa решают данную проблему, так как в составе иммунных комплексов через связывание Fc-фрагмента они превращают антитела IgG, усиливающие инфекцию, в нейтрализующие [47].

В бессимптомном периоде ВИЧ-инфекции более 98% всех вирусных частиц расположено на поверхности фолликулярных дендритных клеток в составе инфекционных иммунных комплексов с IgG и молекулами комплемента C3d [18; 19]. Для полной нейтрализации инфекционных комплексов IgG-ВИЧ было предложено провести индукцию РФ антител, усиливающих нейтрализацию (IgM NeRFa) с помощью временной иммуносупрессии [47; 49]. В период временной иммуносупрессии подавляются различные звенья иммунной системы, включающие в себя продукцию антител. За это время в отсутствие антиретровирусной терапии ВИЧ интенсивно реплицируется с возрастанием вирусной нагрузки в крови. Сразу после окончания периода временной иммуносупрессии начинается активная выработка высокоаффинных антител класса IgG против большого количества новообразовавшихся вирионов ВИЧ, что фактически представляет собой вторичный иммунный ответ. В процессе вторичного иммунного ответа образуются IgM РФ [36].

Предполагается, что образовавшиеся крупные иммунные комплексы (ВИЧ–IgG–IgM NeRFa–C3d) за счет ключевой роли РФ антител будут эффективно и быстро удалены из организма макрофагами [46]. По-видимому, именно такой процесс «очистки» самого крупного внеклеточного резервуара от ВИЧ [47; 55] произошел при излечении «Берлинского пациента» [50].

ФАКТОРЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ДОЛГОСРОЧНОЕ ОТСУТСТВИЕ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ К СПИДУ. РОЛЬ ВРЕМЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

В другом исследовании было установлено, что высокая нейтрализующая активность сыворотки крови коррелирует с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции [51]. При этом большей нейтрализующей активности соответ-

ствовала меньшая вирусная нагрузка [51]. Независимое исследование ученых из Китая также показало, что сыворотка крови пациентов с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции имеют высокие показатели нейтрализующей активности [52]. В свою очередь обратная зависимость между длиной бессимптомного периода и уровнем вирусной нагрузки бессимптомного периода (SPVL) [27] свидетельствует в пользу того, что снижение последней будет продлевать жизнь ВИЧ-инфицированных.

На животных моделях ВИЧ-инфекции, в экспериментах на лошадях, инфицированных вирусом инфекционной анемии лошадей с deletированным принципиальным нейтрализующим доменом (EIAV_{ΔPND}), временная иммуносупрессия, вызванная приемом дексаметазона, привела к снижению вирусной нагрузки бессимптомного периода в 100 раз [13]. При этом наблюдался значительный рост высокоселективной (исключительно против штамма EIAV_{ΔPND}) нейтрализующей активности сыворотки крови сразу после окончания режима временной иммуносупрессии [13]. Одновременно с этим снижалась вирусная нагрузка и наблюдалось значительное падение числа тромбоцитов. При этом изначально, еще до периода временной иммуносупрессии, нейтрализующая активность сыворотки крови полностью отсутствовала, так как вирус был с белком оболочки без принципиального нейтрализующего домена, на который всегда вырабатываются нейтрализующие антитела [13]. Данные по высокоселективной нейтрализующей активности могут быть объяснены только с позиций индукции РФ антител, усиливающих нейтрализацию (IgM NeRFa) [49]. Следует отметить, что в более ранних исследованиях временная иммуносупрессия с помощью дексаметазона у лошадей, инфицированных EIAV, приводила даже к полному исчезновению вирусной нагрузки в крови [53]. У ВИЧ-инфицированных людей временная иммуносупрессия может приводить к схожим результатам. Так, у ВИЧ-инфицированного по окончании периода ритуксимаб-опосредованной временной иммуносупрессии наблюдался рост нейтрализующей активности сыворотки с одновременным снижением вирусной нагрузки [54].

В 2009 г. были опубликована статья [50], описывающая уникальный случай полного излечения от ВИЧ-инфекции пациента, который впоследствии был назван «Берлинский пациент». Помимо ВИЧ-инфекции у данного пациента наблюдалась лейкемия, требующая трансплантации гематopoэтических стволовых клеток, что предусматривает использование в претрансплантационном периоде индукционной химиотерапии, обладающей иммуносупрессивным действием. На период (7 дней) проведения индукционной химиотерапии была отменена антиретровирусная терапия по медицинским показаниям в виду индивидуальных особенностей пациента. Впоследствии при проведении анализов на ВИЧ-инфекцию у данного пациента было обнаружено полное отсутствие вирусных частиц в крови и тканях при долгосрочном отсутствии антиретровирусной терапии.

В 2019 г. была предложена гипотеза [55] о том, что временная иммуносупрессия в отсутствие антиретровирусной терапии была истинной причиной полного излечения «Берлинского пациента» [50] от ВИЧ. Индукция РФ антител, усиливающих нейтрализацию IgM NeRFa в процессе вторичного иммунного ответа по окончании периода временной иммуносупрессии могла привести к нейтрализации комплексов ВИЧ-IgG во внеклеточных резервуарах вируса [55]. Если учесть тот факт, что более 98% частиц ВИЧ находится во внеклеточном резервуаре [18], а сами инфицированные клетки имеют ограниченную продолжительность жизни, то становится весьма вероятным то, что нейтрализация инфекционных комплексов IgG-ВИЧ могла привести к полной эрадикации ВИЧ [55].

Временная иммуносупрессия несет в себе потенциал продления жизни ВИЧ-инфицированных, поэтому ее изучение является необходимым. Так, использование иммуносупрессивных препаратов определенного типа, таких как циклоспорин, в посттрансплантационный период у лиц, инфицированных ВИЧ в момент трансплантации органов, приводило к значительной задержке в прогрессии к СПИДу [56]. Во втором случае полного излечения от ВИЧ («Лондонский пациент»), еще до трансплантации в период иммуносупрессивной химиотерапии был перерыв (5 дней) в приеме антиретровирусных препаратов [57]. В данном случае не исключено, что, как и в случае с «Берлинским пациентом» [50], временная иммуносупрессия в отсутствие антиретровирусной терапии была истинной причиной излечения от ВИЧ [58].

Наконец, еще один случай («Женевский пациент») полного излечения от ВИЧ [59] при аллогенной трансплантации пациенту гематопозитических стволовых клеток с полноценным рецептором CCR5 ставит под сомнение высказанную ранее другими авторами гипотезу о роли делетированного варианта CCR5 Δ 32 в полном излечении пациентов от ВИЧ [50; 57]. В самом деле, такая гипотеза не смогла объяснить «загадочное» исчезновение Х4 ВИЧ вариантов в «Берлинском пациенте» [50], равно как и «очистку» крупнейшего внеклеточного резервуара от ВИЧ в условиях аллогенной трансплантации гематопозитических клеток [55]. В «Берлинском пациенте», спустя 5 лет после прекращения антиретровирусной терапии и при полном отсутствии вируса, антитела против белков оболочки (gp120 и gp41) ВИЧ продолжали сохраняться, в отличие от «исчезнувших» антител к другим белкам вируса [50]. Это скорее свидетельствует в пользу того, что изначальный иммунный ответ со стороны антител, вызвавший нейтрализацию ВИЧ во внеклеточном резервуаре, продолжает еще долгое время быть стимулированным остаточным вирусом, постепенно выходящим из «латентного» состояния внутриклеточных резервуаров. Все эти данные о полном излечении «Берлинского пациента» от ВИЧ [50] полностью согласуются с концепцией о ключевой роли индуцированных после окончания периода временной иммуносупрессии РФ антител, усиливающих нейтрализацию (NeRFa) [55].

ОПИОИД-ОПОСРЕДОВАННАЯ ВРЕМЕННАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ У ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ

Известно, что многие ВИЧ-инфицированные ПИН используют опиоиды, которые обладают выраженным иммуносупрессивным действием [60]. Иммуносупрессия влияет на различные звенья иммунной системы, в том числе на угнетение продукции антител [60]. Повторяющиеся циклы употребления наркотика, чередующиеся с временным прекращением, могут быть причиной появления временной иммуносупрессии.

С целью проверки влияния опиатов на патогенез лентивирусной инфекции у животных проводились эксперименты в условиях, моделирующих режим потребления наркотиков у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов [61; 62]. У кошек, инфицированных FIV, циклы инъекции морфина с последующим прекращением его потребления приводили к замедлению прогрессии заболевания и уменьшению вирусной нагрузки [61; 62]. Так, двухдневные циклы инъекции морфина кошкам с FIV в режиме две инъекции в течение двух дней (с интервалом между инъекциями в 24 часа) с последующим 5-дневным перерывом привели к тому, что к 14-й неделе после инфекции вирус не детектировался абсолютно у всех животных данной группы в отличие от группы инфицированных кошек, находящихся без инъекций морфина [61]. Такой режим моделирует режим приема наркотиков «по выходным дням» [61]. В свою очередь, режим с каждым днем постепенно увеличивающейся дозы наркотика, включающий в себя двухдневные и двухнедельные перерывы в приеме ПАВ, также приводил к уменьшению вирусной нагрузки [62]. Такой режим в свою очередь более моделирует режим приема опиоидов потребителями инъекционных наркотиков [62].

Вышеупомянутые эксперименты *in vivo* показали, что режим приема опиоидов с протяженными по времени перерывами («снятиями» с приема ПАВ), фактически создавая условия для временной иммуносупрессии, приводили к снижению вирусной нагрузки (количество вирусной РНК на миллилитр крови) на модельных животных [61; 62]. Парадокс заключается в том, что, напротив, в большинстве экспериментов *in vitro* опиоиды усиливали репликацию ВИЧ в культурах клеток [63]. Также в экспериментах *in vivo* на обезьянах, инфицированных вирусом иммунодефицита, инъекции морфина каждые 8 часов в режиме все более увеличивающейся дозы (от 1 до 5 мг/кг веса тела) в течение двух недель с последующим установлением инъекции максимальной дозы (5 мг/кг веса тела) в течение последующих дополнительных 18 недель привело к увеличению вирусной нагрузки по сравнению с контрольной группой животных, находящихся без инъекций морфина [64]. Но эти результаты не удивительны, поскольку опиоиды обладают иммуносупрессивным действием, и в использованном авторами [64] режиме инъекций морфина не было перерывов, создающих условия для создания режима временной иммуносупрессии.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ФЕНОМЕНА. ГИПОТЕЗА И ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ФАКТЫ

На основании вышесказанного была предложена следующая гипотеза: опиоид-опосредованная временная иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных ПИН приводит к индукции IgM NeRFa, играющих ключевую роль в нейтрализации ВИЧ [65]. Это могло бы объяснить феномен, что большинство ВИЧ-инфицированных лиц с отсутствием прогрессии инфекции без приема антиретровирусных препаратов являются ПИН [6–8]. У ВИЧ-инфицированных ПИН было показано более долгое отсутствие прогрессии ВИЧ-инфекции, если они принимали опиоиды и далее не принимали (или перешли на заместительную терапию метадонном), в отличие от ВИЧ-инфицированных ПИН, продолжающих постоянно (ежедневно) употреблять наркотики инъекционным способом и находящихся в состоянии постоянной иммуносупрессии [66]. Эти данные подчеркивают роль именно временной иммуносупрессии для замедления прогрессии ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусной терапии.

Молекулы IgM РФ играют важную роль в образовании иммунных комплексов при тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных [67]. Это еще раз подчеркивает тот факт, что наличие IgM РФ коррелирует с тромбоцитопенией, вызванной вирусной инфекцией [67; 68]. Наличие у ВИЧ-инфицированных антител с кросс-реактивностью между белком gp120 оболочки ВИЧ и рецептором gpIIa на поверхности тромбоцитов создает благоприятные возможности для формирования иммунных комплексов, содержащих IgM РФ антитела и способствующих агрегации тромбоцитов. Все это хорошо согласуется с моделью высокоспецифичной индукции IgM NeRFa [49] против EIAV_{ΔPND} при вторичном иммунном ответе после окончания временной иммуносупрессии, когда уровень тромбоцитов в крови как раз достигает минимального спустя несколько дней после инъекции последней дозы дексаметазона [13].

Среди ВИЧ-инфицированных ПИН уровень распространенности тромбоцитопении (уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) составил 36,9% по сравнению с 16,4% среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов [10]. При этом уровень распространенности тромбоцитопении среди ПИН с отсутствием ВИЧ-инфекции был 8,7%, а среди гомосексуалистов с отсутствием ВИЧ-инфекции составил 3,3% [10]. При этом распространенность более глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или $50 \times 10^9/\text{л}$) также была значительно выше среди ВИЧ-инфицированных ПИН по сравнению с группой ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов [10]. Вышеприведенные данные поддерживают гипотезу [65] и косвенно указывают на возможность дополнительного образования в большом количестве IgM РФ в группе ВИЧ-инфицированных ПИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПАРАДОКСЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Подводя итоги, можно сказать, что ряд обстоятельств привел к парадоксам, к разрешению которых многие исследователи оказались не готовы.

Общеизвестно, что антитела защищают от инфекции, в то время как об антитело-зависимом усилении (ADE) инфекции знают немногие. Изначально неправильное название «ревматоидный фактор» не позволило исследователям в полной мере изучить нормальные физиологические антитела этого класса. В результате вместо изучения антител второго порядка для предотвращения антитело-зависимого усиления инфекции, все внимание ученых было сосредоточено на антителах первого порядка, что привело к полному «провалу» по созданию вакцин против ВИЧ, принимая факт высокой изменчивости последнего. Также не учитывался тот факт, что в течение длинного бессимптомного периода более 98% всех частиц ВИЧ в организме находится на фолликулярных дендритных клетках, формирующим крупнейший внеклеточный резервуар вируса [18]. В то время как возможности антиретровирусной терапии, действующей лишь на внутриклеточный резервуар ВИЧ, были слишком переоценены. Исследователи через многочисленные попытки в течение более 10 лет не могли повторить успех первого в истории излечения от ВИЧ в «Берлинском пациенте» [50] вплоть до второго случая излечения в «Лондонском пациенте» [57]. Оказалось, что в обоих пациентах присутствовал короткий иммуносупрессивный эпизод в отсутствие антиретровирусной терапии. Авторы статьи о «Берлинском пациенте» [50], в своих последующих публикациях [69] старались не упоминать этот эпизод.

Врачам и научным исследователям очень трудно представить себе, что от вируса иммунодефицита человека можно вылечиться с помощью иммуносупрессии. Однако, если такая иммуносупрессия является временной и применяется в течение длинного бессимптомного периода, то есть основания полагать об ее безопасности и эффективности, как это произошло в «Берлинском пациенте» [50] и «Лондонском пациенте» [57]. Наконец, именно режим временной иммуносупрессии так характерен для наркоманов, потребляющих опиоиды инъекционно и в большинстве случаев не принимающих антиретровирусных препаратов. Широко распространенное мнение о том, что опиоиды способствуют распространению ВИЧ-инфекции, по-видимому, оставило совсем незаметным тот факт, что инъекция опиоидов именно в режиме временной иммуносупрессии способна замедлять прогрессию лентивирусной инфекции [61].

На основании проведенного в данном обзоре анализа имеющейся литературы можно заключить, что опиоид-опосредованная временная иммуносупрессия могла быть истинной причиной [65] феномена долгосрочного отсутствия прогрессии инфекции у ВИЧ-инфицированных ПИН. Фундаментальные механизмы, лежащие в основе действия иммунной системы, включающие образование высокоспецифичных антител второго порядка IgM NeRFa (РФ антител, усиливающих нейтрализацию) против иммунных комплексов ВИЧ-IgG

могли играть ключевую роль [47; 49; 55]. При этом важен был именно график приема опиоидов, включающий в себя достаточно протяженный во времени перерыв между инъекциями ПАВ, для достижения режима временной иммуносупрессии.

В связи с этим, представляется важным проведение в России глобального системного анализа на общенациональном уровне, подобно проведенному в Китае [6], с выявлением всех ПИН с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции. Далее на основе заполненных «опросных листов» среди таких пациентов могли бы быть выявлены предварительные закономерности в режиме приема ПАВ, потенциально важные для отсутствия прогрессии инфекционного заболевания. Эти данные представляют особую ценность для врачей, ведущих ВИЧ-инфицированных ПИН, с перспективами дальнейшего мониторинга и коррекции режима лечения таких пациентов с целью продления их жизни.

Одновременно дополнительные исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе феномена отсутствия прогрессии ВИЧ-инфекции у ПИН, на животных моделях могли бы дать новые «ключи» к пониманию всего процесса. Так в исследовании [61] авторами не была исследована нейтрализующая активность сыворотки, потенциально ответственная за снижение вирусной нагрузки FIV у кошек, получающих серии инъекций морфина с протяженными перерывами между ними.

Интересные результаты были получены при анализе сывороток крови 58 инъекционных потребителей героина, перешедших на заместительную терапию метадонном [70]. Результаты анализа показали полное отсутствие антител к ВИЧ, несмотря на то, что данные пациенты обладали рискованным поведением, сопряженным с высокой вероятностью ВИЧ-инфекции [70]. Можно даже предположить, что среди данных пациентов были и те, кто, фактически не зная о своей ВИЧ-инфекции, благодаря опиоид-опосредованной временной иммуносупрессии, полностью излечились от ВИЧ. Поэтому представляется целесообразным проведение экспресс-тестирования на наличие/отсутствие антител к ВИЧ среди всех зарегистрированных ПИН с долгосрочным отсутствием прогрессии ВИЧ-инфекции без приема антиретровирусных препаратов. Это может привести к обнаружению многих ПИН, которые полностью вылечились от ВИЧ [65].

Данная работа будет способствовать дальнейшему исследованию предложенного ранее режима временной иммуносупрессии в отсутствие антиретровирусной терапии (TI-SNSTI/HAART режим) [55] для полного излечения пациентов от ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dzinamarira T., Moyo E. The use of oral HIV pre-exposure prophylaxis among people who inject drugs: barriers, and recommendations // Front Public Health. 2023. Vol. 11. P. 1265063. doi: 10.3389/fpubh.2023.1265063

2. United Nations Office of Drugs and Crime. World Drug Report 2023 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html> (дата обращения: 13.11.2023).
3. Kozlov A.P., Skochilov R.V., Tousseva O.V. et al. HIV incidence and behavioral correlates of HIV acquisition in a cohort of injection drug users in St. Petersburg, Russia // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, No 44. P. e5238. doi: 10.1097/MD.0000000000005238
4. Веницкая А.Г., Разводовский Ю.Е., Лелевич В.В. Социально-эпидемиологические особенности распространенности ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в республике Беларусь // *Медицинские новости*. 2013. № 2 (221). С. 81–84.
5. Улюкин И.М., Додонов К.Н., Болехан В.Н. Некоторые нерешенные вопросы лечения опиоидной наркомании на фоне ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2012. № 2. С. 53–59.
6. Han J., Wu Z., McGoogan J.M. et al. Overrepresentation of injection drug use route of infection among human immunodeficiency virus long-term nonprogressors: a nationwide, retrospective cohort study in China, 1989–2016 // *Open Forum Infect Dis*. 2019. Vol. 6, No 5. P. ofz182. doi: 10.1093/ofid/ofz182
7. Zhou X.J., Zhu Q.Y., Li J.J. et al. Characteristics of HIV-infected persons without longterm disease progress and related factors in Guangxi Zhuang Autonomous Region // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019. Vol. 40, No 1. P. 70–73. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.014
8. Pehrson P., Lindbäck S., Lidman C., Gaines H., Giesecke J. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology // *AIDS*. 1997. Vol. 11, No 8. P. 1007–1012. doi: 10.1097/00002030-199708000-00009
9. Spijkerman I.J., Koot M., Prins M. et al. Lower prevalence and incidence of HIV-1 syncytium-inducing phenotype among injecting drug users compared with homosexual men // *AIDS*. 1995. Vol. 9, No 9. P. 1085–1092. doi: 10.1097/00002030-199509000-00016
10. Mientjies G.H., van Ameijden E.J., Mulder J.W. et al. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men // *Br J Haematol*. 1992. Vol. 82, No 3. P. 615–619. doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06476.x
11. Moir S., Chun T.W., Fauci A.S. Pathogenic mechanisms of HIV disease // *Annu Rev Pathol*. 2011. Vol. 6. P. 223–248. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130254
12. Yamamoto J.K., Pu R., Sato E., Hohdatsu T. Feline immunodeficiency virus pathogenesis and development of a dual-subtype feline-immunodeficiency-virus vaccine // *AIDS*. 2007. Vol. 21, No 5. P. 547–563. doi: 10.1097/QAD.0b013e328013d88a
13. Craigo J.K., Leroux C., Howe L. et al. Transient immune suppression of inapparent carriers infected with a principal neutralizing domain-deficient equine infectious anaemia virus induces neutralizing antibodies and lowers steady-state virus replication // *J Gen Virol*. 2002. Vol. 83, Pt. 6. P. 1353–1359. doi: 10.1099/0022-1317-83-6-1353
14. Suslov K.V. Towards an anti-(R5-X4 HIV-1 switching) vaccine based on prions // *New Research on Immunology* / B.A. Veskler, ed. New York: Nova Science Publishers, 2005. P. 1–46.
15. Suslov K.V. Towards comprehensive bioinformatics analysis of viruses on the presence of prion-like proteins: dissertation ... "MSc in Bioinformatics" / Oxford University. UK: Oxford: Oxford University, 2007.
16. Da Silva E.S., Mulinge M., Bercoff D.P. The frantic play of the concealed HIV envelope cytoplasmic tail // *Retrovirology*. 2013. Vol. 10. P. 54. doi: 10.1186/1742-4690-10-54
17. Suslov K.V. Does AID aid AIDS? // *Immunol Lett*. 2004. Vol. 91, No 1. P. 1–2. doi: 10.1016/j.imlet.2003.11.002

18. Pantaleo G., Cohen O.J., Schacker T. et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy // *Nat Med.* 1998. Vol. 4, No 3. P. 341–345. doi: 10.1038/nm0398-341
19. Bánki Z., Wilflingseder D., Ammann C.G. et al. Factor I-mediated processing of complement fragments on HIV immune complexes targets HIV to CR2-expressing B cells and facilitates B cell-mediated transmission of opsonized HIV to T cells // *J Immunol.* 2006. Vol. 177, No 5. P. 3469–3476. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3469
20. Burton G.F., Keele B.F., Estes J.D. et al. Follicular dendritic cell contributions to HIV pathogenesis // *Semin Immunol.* 2002. Vol. 14, No 4. P. 275–284. doi: 10.1016/s1044-5323(02)00060-x
21. Young C., Brink R. The unique biology of germinal center B cells // *Immunity.* 2021. Vo. 54, No 8. P. 1652–1664. doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.015
22. Muramatsu M., Kinoshita K., Fagarasan S. et al. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102(5):553–63. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00078-7
23. Choudhary M., Tamrakar A., Singh A.K. et al. AID Biology: A pathological and clinical perspective // *Int Rev Immunol.* 2018. Vol. 37, No 1. P. 37–56. doi: 10.1080/08830185.2017.1369980
24. Nagaoka H., Tran T.H., Kobayashi M. et al. Preventing AID, a physiological mutator, from deleterious activation: regulation of the genomic instability that is associated with antibody diversity // *Int Immunol.* 2010. Vol. 22, No 4. P. 227–235. doi: 10.1093/intimm/dxq023
25. Silvestris F., Williams R.C.Jr., Dammacco F. Autoreactivity in HIV-1 infection: the role of molecular mimicry // *Clin Immunol Immunopathol.* 1995. Vol. 75, No 3. P. 197–205. doi: 10.1006/clin.1995.1072
26. Suslov K.V. AID-mediated somatic hypermutation for generation of viral envelope protein diversity in patient-specific therapeutic HIV vaccines based on induction of neutralizing antibodies // *Immunol Lett.* 2010. Vol. 128, No 1. P. 86–87. doi: 10.1016/j.imllet.2009.11.004
27. Fraser C., Hollingsworth T.D., Chapman R. et al. Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007. Vol. 104, No 44. P. 17441–17446. doi: 10.1073/pnas.0708559104
28. Keele B.F., Tazi L., Gartner S. et al. Characterization of the follicular dendritic cell reservoir of human immunodeficiency virus type 1 // *J Virol.* 2008. Vol. 82, No 11. P. 5548–5561. doi: 10.1128/JVI.00124-08
29. Balin S.J., Ross T.M., Platt J.L., Cascalho M. HIV genes diversify in B cells // *Curr HIV Res.* 2008. Vol. 6, No 1. P. 10–18. doi: 10.2174/157016208783571919
30. Homsy J., Meyer M., Tateno M. et al. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells // *Science.* 1989. Vol. 244, No 4910. P. 1357–1360. doi: 10.1126/science.2786647
31. Homsy J., Meyer M., Levy J.A. Serum enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) infection correlates with disease in HIV-infected individuals // *J Virol.* 1990. Vol. 64, No 4. P. 1437–1440. doi: 10.1128/JVI.64.4.1437-1440.1990
32. Ashe W.K., Daniels C.A., Scott G.S., Notkins A.L. Interaction of rheumatoid factor with infectious herpes simplex virus-antibody complexes // *Science.* 1971. Vol. 172, No 3979. P. 176–177. doi: 10.1126/science.172.3979.176
33. Bartfeld H. Distribution of rheumatoid factor activity in nonrheumatoid states // *Ann N Y Acad Sci.* 1969. Vol. 168, No 1. P. 30–40. doi: 10.1111/j.1749-6632.1969.tb43092.x
34. Van Esch W.J., Reparón-Schuijt C.C., Levarht E.W. et al. Differential requirements for induction of total immunoglobulin and physiological rheumatoid factor production by human peripheral blood B cells // *Clin Exp Immunol.* 2001. Vol. 123, No 3. P. 496–504. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01475.x

35. Stewart J.J., Agosto H., Litwin S. et al. A solution to the rheumatoid factor paradox: pathologic rheumatoid factors can be tolerized by competition with natural rheumatoid factors // *J Immunol*. 1997. Vol. 159, No 4. P. 1728–1738.
36. Tarkowski A., Czerkinsky C., Nilsson L.A. Simultaneous induction of rheumatoid factor- and antigen-specific antibody-secreting cells during the secondary immune response in man // *Clin Exp Immunol*. 1985. Vol. 61, No 2. P. 379–387.
37. Green T.J., Packer B.J. A role for rheumatoid factor enhancement of *Plasmodium falciparum* schizont inhibition in vitro // *Infect Immun*. 1984. Vol. 46, No 3. P. 668–672. doi: 10.1128/iai.46.3.668-672.1984
38. Clarkson A.B.Jr., Mellow G.H. Rheumatoid factor-like immunoglobulin M protects previously uninfected rat pups and dams from *Trypanosoma lewisi* // *Science*. 1981. Vol. 214, No 4517. P. 186–188. doi: 10.1126/science.7025211
39. Almeida J.D., Griffith A.H. Viral infections and rheumatic factor // *Lancet*. 1980. Vol. 2, No 8208-8209. P. 1361–1362. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92419-8
40. Douvas A., Takehana Y., Ehresmann G. et al. Neutralization of HIV type 1 infectivity by serum antibodies from a subset of autoimmune patients with mixed connective tissue disease // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996. Vol. 12, No 16. P. 1509–1517. doi: 10.1089/aid.1996.12.1509
41. Reimer C.B., Black C.M., Phillips D.J. et al. The specificity of fetal IgM: antibody or anti-antibody? // *Ann N Y Acad Sci*. 1975. Vol. 254. P. 77–93. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb29159.x
42. Nemazee D.A. Immune complexes can trigger specific, T cell-dependent, autoanti-IgG antibody production in mice // *J Exp Med*. 1985. Vol. 161, No 1. P. 242–256. doi: 10.1084/jem.161.1.242
43. Keogan M.T., Callaghan M., Yanni G. et al. Spontaneous in vitro production of rheumatoid factor during infectious exacerbations of cystic fibrosis: correlation with circulating immune complex levels // *Clin Exp Immunol*. 1993. Vol. 91, No 3. P. 462–466. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05925.x
44. Nemazee D.A., Sato V.L. Enhancing antibody: a novel component of the immune response // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982. Vol. 79, No 12. P. 3828–3832. doi: 10.1073/pnas.79.12.3828
45. Harada A., Yamaguchi H., Tsubouchi K., Horita E. Dendritic antibody supramolecules: combination of IgM and IgG // *Chem. Lett*. 2003. Vol. 32. P. 18–19. doi: 10.1246/cl.2003.18
46. Van Snick J.L., van Roost E., Markowitz B. et al. Enhancement by IgM rheumatoid factor of in vitro ingestion by macrophages and in vivo clearance of aggregated IgG or antigen-antibody complexes // *Eur J Immunol*. 1978. Vol. 8, No 4. P. 279–285.
47. Suslov K.V. Neutralization-enhancing RF antibodies // *Advances in Medicine and Biology* / L.V. Berhardt, ed. Vol. 87. New York: Nova Science Publishers, 2015. P. 81–106.
48. Suslov K.V. Neutralization-Enhancing RF Antibodies for HIV Vaccines // *Front Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 634. doi: 10.3389/fimmu.2014.00634
49. Suslov K.V. Orchestrating HIV neutralization by secondary immune response-mediated induction of RF antibodies // *Curr Immunol Rev*. 2016. Vol. 12. P. 118–124.
50. Hütter G., Nowak D., Mossner M. et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, No 7. P. 692–698. doi: 10.1056/NEJMoa0802905
51. Zhang Y.J., Fracasso C., Fiore J.R. et al. Augmented serum neutralizing activity against primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) isolates in two groups of HIV-1-infected long-term nonprogressors // *J Infect Dis*. 1997. Vol. 176, No 5. P. 1180–1187. doi: 10.1086/514111
52. Wang Q., Shang H., Han X. et al. High level serum neutralizing antibody against HIV-1 in Chinese long-term non-progressors // *Microbiol Immunol*. 2008. Vol. 52, No 4. P. 209–215. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00033.x

53. Kono Y, Hirasawa K, Fukunaga Y, Taniguchi T. Recrudescence of equine infectious anemia by treatment with immunosuppressive drugs // *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo)*. 1976. Vol. 16, No 1. P. 8–15.
54. Huang K.H., Bonsall D., Katzourakis A. et al. B-cell depletion reveals a role for antibodies in the control of chronic HIV-1 infection // *Nat Commun*. 2010. Vol. 1. P. 102. doi: 10.1038/ncomms1100
55. Suslov KV. Transient immunosuppression during short interruption of HAART: Another key to HIV cure in the “Berlin patient”? // *Med Hypotheses*. 2019. Vol. 123. P. 6–8. doi: 10.1016/j.mehy.2018.12.002
56. Schwarz A., Offermann G., Keller F. et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation—data on four cases and review of the literature // *Transplantation*. 1993. Vol. 55, No 1. P. 95–103. doi: 10.1097/00007890-199301000-00019
57. Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E. et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation // *Nature*. 2019. Vol. 568, No 7751. P. 244–248. doi: 10.1038/s41586-019-1027-4
58. Suslov K.V. One-week immunosuppressive gap between HAART: A simple regimen for a large-scale eradication of HIV? [Электронный ресурс]. URL: <https://konstantin.suslov.website> (дата обращения: 13.10.2023).
59. The International AID Society, IAS. Absence of viral rebound for 18 months without antiretrovirals after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells to treat a biphenotypic sarcoma [Электронный ресурс]. URL: <https://programme.ias2023.org/Abstract/Abstract/?abstractid=5819> (дата обращения: 13.10.2023).
60. Eisenstein T.K. The role of opioid receptors in immune system function // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2904. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904
61. Barr M.C., Billaud J.N., Selway D.R. et al. Effects of multiple acute morphine exposures on feline immunodeficiency virus disease progression // *J Infect Dis*. 2000. Vol. 182, No 3. P. 725–732. doi: 10.1086/315789
62. Barr M.C., Huitron-Resendiz S., Sanchez-Alavez M. et al. Escalating morphine exposures followed by withdrawal in feline immunodeficiency virus-infected cats: a model for HIV infection in chronic opiate abusers // *Drug Alcohol Depend*. 2003. Vol. 72, No 2. P. 141–149. doi: 10.1016/s0376-8716(03)00195-9
63. Wang X., Zhang T., Ho W.Z. Opioids and HIV/HCV infection // *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011. Vol. 6, No 4. P. 477–489. doi: 10.1007/s11481-011-9296-1
64. Kumar R., Torres C., Yamamura Y. et al. Modulation by morphine of viral set point in rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus and simian-human immunodeficiency virus // *J Virol*. 2004. Vol. 78, No 20. P. 11425–11428. doi: 10.1128/JVI.78.20.11425-11428.2004
65. Suslov KV, Berzina AG. Towards massive screening for HIV cure among HIV-infected injection drug users with long-term nonprogression to AIDS // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума “Наука и Инновации – Современные Концепции” (г. Москва, 5 октября 2023 г.). Т. 2 / под ред. Д.П. Хисматуллина. М.: Инфинити, 2023. С. 83–85. doi: 10.34660/INF.2023.88.75.366
66. Weber R., Ledergerber B., Opravil M. et al. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone // *BMJ*. 1990. Vol. 301, No 6765. P. 1362–1365. doi: 10.1136/bmj.301.6765.1362
67. Karpatkin S., Nardi M.A., Hymes K.B. Sequestration of anti-platelet GPIIb/IIIa antibody in rheumatoid factor immune complexes of human immunodeficiency virus 1 thrombocytopenic patients // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. Vol. 92, No 6. P. 2263–2267. doi: 10.1073/pnas.92.6.2263

68. Iga D., Tomimatsu M., Endo H. et al. Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia // *Eur J Haematol*. 2005. Vol. 75, No 5. P. 417–423. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00524.x
69. Yukl S.A., Boritz E., Busch M. et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient // *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9, No 5. P. e1003347. doi: 10.1371/journal.ppat.1003347
70. Novick D.M., Joseph H., Croxson T.S. et al. Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients // *Arch Intern Med*. 1990. Vol. 150, No 1. P. 97–99.

REFERENCES

1. Dzinamarira T, Moyo E. The use of oral HIV pre-exposure prophylaxis among people who inject drugs: barriers, and recommendations. *Front Public Health*. 2023;11:1265063. doi: 10.3389/fpubh.2023.1265063
2. United Nations Office of Drugs and Crime. World Drug Report 2023. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html> (accessed on: 13.11.2023).
3. Kozlov AP, Skochilov RV, Tousseva OV, et al. HIV incidence and behavioral correlates of HIV acquisition in a cohort of injection drug users in St Petersburg, Russia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5238. doi: 10.1097/MD.0000000000005238
4. Vinitskaya AG, Razvodovsky YuE, Lelevich VV. [Social and epidemiological features of HIV prevalence among injecting drug users in Belarus]. *Meditainskie novosti*. 2013;(2):81–84. (In Russ.)
5. Ulyukin IM, Dodonov KN, Bolekhan VN. [Some unresolved issues in the treatment of opium addiction against the background of HIV infection (literature review)]. *Mediko-biologicheskie i socialno-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychanyh situaciiakh* [Medical-Biological and Social-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations]. 2012;(2):53–59. (In Russ.)
6. Han J, Wu Z, McGoogan JM, et al. Overrepresentation of injection drug use route of infection among human immunodeficiency virus long-term nonprogressors: a nationwide, retrospective cohort study in China, 1989–2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(5):ofz182. doi: 10.1093/ofid/ofz182
7. Zhou XJ, Zhu QY, Li JJ, et al. [Characteristics of HIV-infected persons without longterm disease progress and related factors in Guangxi Zhuang Autonomous Region]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019;40(1):70–3. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.014
8. Pehrson P, Lindbäck S, Lidman C, Gaines H, Giesecke J. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology. *AIDS*. 1997;11(8):1007–12. doi: 10.1097/00002030-199708000-00009.
9. Spijkerman IJ, Koot M, Prins M, et al. Lower prevalence and incidence of HIV-1 syncytium-inducing phenotype among injecting drug users compared with homosexual men. *AIDS*. 1995;9(9):1085–92. doi: 10.1097/00002030-199509000-00016
10. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, et al. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol*. 1992;82(3):615–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06476.x
11. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:223–48. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130254

12. Yamamoto JK, Pu R, Sato E, Hohdatsu T. Feline immunodeficiency virus pathogenesis and development of a dual-subtype feline-immunodeficiency-virus vaccine. *AIDS*. 2007;21(5):547–63. doi: 10.1097/QAD.0b013e328013d88a
13. Craigo JK, Leroux C, Howe L, et al. Transient immune suppression of inapparent carriers infected with a principal neutralizing domain-deficient equine infectious anaemia virus induces neutralizing antibodies and lowers steady-state virus replication. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 6):1353–9. doi: 10.1099/0022-1317-83-6-1353
14. Suslov KV. Towards an anti-(R5-X4 HIV-1 switching) vaccine based on prions. In: BA Veskler, ed. *New Research on Immunology*. New York: Nova Science Publishers; 2005. P. 1–46.
15. Suslov KV. Towards comprehensive bioinformatics analysis of viruses on the presence of prion-like proteins [dissertation]. Oxford (UK): Oxford University; 2007.
16. Da Silva ES, Mulinge M, Bercoff DP. The frantic play of the concealed HIV envelope cytoplasmic tail. *Retrovirology*. 2013;10:54. doi: 10.1186/1742-4690-10-54
17. Suslov KV. Does AID aid AIDS? *Immunol Lett*. 2004;91(1):1–2. doi: 10.1016/j.imlet.2003.11.002
18. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med*. 1998;4(3):341–5. doi: 10.1038/nm0398-341
19. Bánki Z, Wilflingseder D, Ammann CG, et al. Factor I-mediated processing of complement fragments on HIV immune complexes targets HIV to CR2-expressing B cells and facilitates B cell-mediated transmission of opsonized HIV to T cells. *J Immunol*. 2006;177(5):3469–76. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3469
20. Burton GF, Keele BF, Estes JD, et al. Follicular dendritic cell contributions to HIV pathogenesis. *Semin Immunol*. 2002;14(4):275–84. doi: 10.1016/s1044-5323(02)00060-x
21. Young C, Brink R. The unique biology of germinal center B cells. *Immunity*. 2021;54(8):1652–64. doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.015
22. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, et al. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*. 2000;102(5):553–63. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00078-7
23. Choudhary M, Tamrakar A, Singh AK, et al. AID Biology: A pathological and clinical perspective. *Int Rev Immunol*. 2018;37(1):37–56. doi: 10.1080/08830185.2017.1369980
24. Nagaoka H, Tran TH, Kobayashi M, et al. Preventing AID, a physiological mutator, from deleterious activation: regulation of the genomic instability that is associated with antibody diversity. *Int Immunol*. 2010;22(4):227–35. doi: 10.1093/intimm/dxq023
25. Silvestris F, Williams RCJr, Dammacco F. Autoreactivity in HIV-1 infection: the role of molecular mimicry. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;75(3):197–205. doi: 10.1006/clin.1995.1072
26. Suslov KV. AID-mediated somatic hypermutation for generation of viral envelope protein diversity in patient-specific therapeutic HIV vaccines based on induction of neutralizing antibodies. *Immunol Lett*. 2010;128(1):86–7. doi: 10.1016/j.imlet.2009.11.004
27. Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, et al. Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(44):17441–6. doi: 10.1073/pnas.0708559104
28. Keele BF, Tazi L, Gartner S, et al. Characterization of the follicular dendritic cell reservoir of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 2008;82(11):5548–61. doi: 10.1128/JVI.00124-08
29. Balin SJ, Ross TM, Platt JL, Cascalho M. HIV genes diversify in B cells. *Curr HIV Res*. 2008;6(1):10–8. doi: 10.2174/157016208783571919
30. Homsy J, Meyer M, Tateno M, et al. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells. *Science*. 1989;244(4910):1357–60. doi: 10.1126/science.2786647

31. Homsy J, Meyer M, Levy JA. Serum enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) infection correlates with disease in HIV-infected individuals. *J Virol.* 1990; 64(4):1437–40. doi: 10.1128/JVI.64.4.1437-1440.1990
32. Ashe WK, Daniels CA, Scott GS, Notkins AL. Interaction of rheumatoid factor with infectious herpes simplex virus-antibody complexes. *Science.* 1971;172(3979):176–7. doi: 10.1126/science.172.3979.176
33. Bartfeld H. Distribution of rheumatoid factor activity in nonrheumatoid states. *Ann N Y Acad Sci.* 1969;168(1):30–40. doi: 10.1111/j.1749-6632.1969.tb43092.x
34. Van Esch WJ, Reparon-Schuijt CC, Levarht EW, et al. Differential requirements for induction of total immunoglobulin and physiological rheumatoid factor production by human peripheral blood B cells. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(3):496–504. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01475.x
35. Stewart JJ, Agosto H, Litwin S, et al. A solution to the rheumatoid factor paradox: pathologic rheumatoid factors can be tolerized by competition with natural rheumatoid factors. *J Immunol.* 1997;159(4):1728–38.
36. Tarkowski A, Czerkinsky C, Nilsson LA. Simultaneous induction of rheumatoid factor- and antigen-specific antibody-secreting cells during the secondary immune response in man. *Clin Exp Immunol.* 1985;61(2):379–87.
37. Green TJ, Packer BJ. A role for rheumatoid factor enhancement of Plasmodium falciparum schizont inhibition in vitro. *Infect Immun.* 1984;46(3):668–72. doi: 10.1128/iai.46.3.668-672.1984
38. Clarkson AB Jr, Mellow GH. Rheumatoid factor-like immunoglobulin M protects previously uninfected rat pups and dams from Trypanosoma lewisi. *Science.* 1981;214(4517):186–8. doi: 10.1126/science.7025211
39. Almeida JD, Griffith AH. Viral infections and rheumatic factor. *Lancet.* 1980;2(8208-8209):1361–2. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92419-8
40. Douvas A, Takehana Y, Ehresmann G, et al. Neutralization of HIV type 1 infectivity by serum antibodies from a subset of autoimmune patients with mixed connective tissue disease. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996;12(16):1509–17. doi: 10.1089/aid.1996.12.1509
41. Reimer CB, Black CM, Phillips DJ, et al. The specificity of fetal IgM: antibody or anti-antibody?. *Ann N Y Acad Sci.* 1975;254:77–93. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb29159.x
42. Nemazee DA. Immune complexes can trigger specific, T cell-dependent, autoanti-IgG antibody production in mice. *J Exp Med.* 1985;161(1):242–56. doi: 10.1084/jem.161.1.242
43. Keogan MT, Callaghan M, Yanni G, et al. Spontaneous in vitro production of rheumatoid factor during infectious exacerbations of cystic fibrosis: correlation with circulating immune complex levels. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(3):462–6. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05925.x
44. Nemazee DA, Sato VL. Enhancing antibody: a novel component of the immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(12):3828–32. doi: 10.1073/pnas.79.12.3828
45. Harada A, Yamaguchi H, Tsubouchi K, Horita E. Dendritic antibody supramolecules: combination of IgM and IgG. *Chem. Lett.* 2003;32:18–19. doi: 10.1246/cl.2003.18
46. Van Snick JL, van Roost E, Markowitz B, et al. Enhancement by IgM rheumatoid factor of in vitro ingestion by macrophages and in vivo clearance of aggregated IgG or antigen-antibody complexes. *Eur J Immunol.* 1978;8(4):279–85.
47. Suslov KV. Neutralization-enhancing RF antibodies. In: Berhardt LV, ed. *Advances in Medicine and Biology.* Vol. 87. New York: Nova Science Publishers; 2015. P. 81–106.
48. Suslov KV. Neutralization-Enhancing RF Antibodies for HIV Vaccines. *Front Immunol.* 2014;5:634. doi: 10.3389/fimmu.2014.00634
49. Suslov KV. Orchestrating HIV neutralization by secondary immune response-mediated induction of RF antibodies. *Curr Immunol Rev.* 2016;12:118–24.

50. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):692–8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905
51. Zhang YJ, Fracasso C, Fiore JR, et al. Augmented serum neutralizing activity against primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) isolates in two groups of HIV-1-infected long-term nonprogressors. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1180–7. doi: 10.1086/514111
52. Wang Q, Shang H, Han X, et al. High level serum neutralizing antibody against HIV-1 in Chinese long-term non-progressors. *Microbiol Immunol.* 2008;52(4):209-15. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00033.x.
53. Kono Y, Hirasawa K, Fukunaga Y, Taniguchi T. Recrudescence of equine infectious anemia by treatment with immunosuppressive drugs. *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo).* 1976;16(1):8–15.
54. Huang KH, Bonsall D, Katzourakis A, et al. B-cell depletion reveals a role for antibodies in the control of chronic HIV-1 infection. *Nat Commun.* 2010;1:102. doi: 10.1038/ncomms1100
55. Suslov KV. Transient immunosuppression during short interruption of HAART: Another key to HIV cure in the “Berlin patient”? *Med Hypotheses.* 2019;123:6–8. doi: 10.1016/j.mehy.2018.12.002
56. Schwarz A, Offermann G, Keller F, et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation – data on four cases and review of the literature. *Transplantation.* 1993;55(1):95–103. doi: 10.1097/00007890-199301000-00019
57. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature.* 2019;568(7751):244–8. doi: 10.1038/s41586-019-1027-4
58. Suslov KV. One-week immunosuppressive gap between HAART: A simple regimen for a large-scale eradication of HIV? URL: <https://konstantin.suslov.website> (accessed on: 13.10.2023).
59. The International AID Society, IAS. Absence of viral rebound for 18 months without antiretrovirals after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells to treat a biphenotypic sarcoma. URL: <https://programme.ias2023.org/Abstract/Abstract/?abstractid=5819> (accessed on: 13.10.2023).
60. Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol.* 2019;10:2904. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904
61. Barr MC, Billaud JN, Selway DR, et al. Effects of multiple acute morphine exposures on feline immunodeficiency virus disease progression. *J Infect Dis.* 2000;182(3):725–32. doi: 10.1086/315789
62. Barr MC, Huitron-Resendiz S, Sanchez-Alavez M, et al. Escalating morphine exposures followed by withdrawal in feline immunodeficiency virus-infected cats: a model for HIV infection in chronic opiate abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2003;72(2):141–9. doi: 10.1016/s0376-8716(03)00195-9
63. Wang X, Zhang T, Ho WZ. Opioids and HIV/HCV infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011;6(4):477–89. doi: 10.1007/s11481-011-9296-1
64. Kumar R, Torres C, Yamamura Y, et al. Modulation by morphine of viral set point in rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus and simian-human immunodeficiency virus. *J Virol.* 2004;78(20):11425–8. doi: 10.1128/JVI.78.20.11425-11428.2004
65. Suslov KV, Berzina AG. Towards massive screening for HIV cure among HIV-infected injection drug users with long-term nonprogression to AIDS. In: *Sbornik nauchnykh statei po itogam raboty Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma “Nauka i Innovatsii – Sovremennye Kontseptsii” [International Scientific Forum “Science and Innovations – Modern Concepts”] Moscow; 2023. P. 83–5. doi: 10.34660/INF.2023.88.75.366*

66. Weber R, Ledergerber B, Opravil M, et al. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone. *BMJ*. 1990;301(6765):1362–5. doi: 10.1136/bmj.301.6765.1362
67. Karpatkin S, Nardi MA, Hymes KB. Sequestration of anti-platelet GPIIb/IIIa antibody in rheumatoid factor immune complexes of human immunodeficiency virus 1 thrombocytopenic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(6):2263–7. doi: 10.1073/pnas.92.6.2263
68. Iga D, Tomimatsu M, Endo H, et al. Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2005;75(5):417–23. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00524.x
69. Yukl SA, Boritz E, Busch M, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog*. 2013;9(5):e1003347. doi: 10.1371/journal.ppat.1003347
70. Novick DM, Joseph H, Croxson TS, et al. Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients. *Arch Intern Med*. 1990;150(1):97–9.

THE PHENOMENON OF LONG-TERM NON-PROGRESSION OF HIV INFECTION IN INJECTION DRUG USERS

Suslov KV, Berzina AG

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
Moscow, Russia

Retrospective studies revealed that injection drug users (IDUs) prevail among HIV-infected long-term non-progressors in the absence of antiretroviral therapy. Molecular mechanisms behind this phenomenon are unknown. In this review article, various immunological and virological aspects of this phenomenon are considered in the context of the regimen of injection of opioids, possessing immunosuppressive properties. According to our hypothesis (Suslov & Berzina, 2023), transient immunosuppression mediated by opioids in HIV-infected injection drug users may have led to secondary immune response with an induction of neutralization-enhancing RF (rheumatoid factor) antibodies (NeRFa). Investigation of this phenomenon suggests new prospects for prolonging the lifespan of HIV-infected individuals, possibly, curing HIV.

Keywords: injection drug users; opioids; HIV; long-term non-progression; HIV cure; transient immunosuppression; rheumatoid factor; neutralization-enhancing RF antibodies; NeRFa.

For citation: Suslov KV, Berzina AG. [The phenomenon of long-term non-progression of HIV infection in injection drug users]. *Voprosy narkologii* [Journal of addiction problems]. 2023;35(6):36–59. (In Russ.)