**Основные итоги и выводы по итогам 3-х частей.**

1. Основное истощение CD4+ Т-клеток происходит в лимфоузлах/лимфоидной ткани, т.к. 98% Т-лимфоцитов (основных мишеней ВИЧ) организма находится там, да еще и в компактном состоянии.
2. 95% клеток в лимфатической ткани умирает не от прямой продуктивной инфекции, а от абортивной (прерванной/непродуктивной) инфекции. Такие клетки – являются непермиссивными (т.е. не поддерживающими продуктивную инфекцию).
3. Подавляющее большинство из 95% непермиссивных абортивно-инфицированных клеток – являются покоящимися Т-лимфоцитами.
4. Абортивная инфекция возникает из-за пироптоза. Пироптоз вызывается каскадом внутриклеточных реакций, которые вызываются активацией фермента каспазы-1. Активация каспазы-1, в свою очередь, вызывается накоплением определенного критического количества неполных обратных транскриптов ВИЧ в цитоплазме клетки-мишени.
5. Неполные обратные транскрипты, вызывающие пироптоз, должны быть определенного вида и длины. Где-то между двухцепочечного шаблона РНК-ДНК, но не позднее уже совсем близкого к завершению синтеза плюс-цепи на двухцепочечном шаблоне ДНК-ДНК.
6. Накопление неполных обратных транскриптов, в необходимых для пироптоза клетки количествах, вызвано, в основном, межклеточной передачей инфекции, т.к. межклеточная инфекция в 100 – 1000 раз эффективней, чем инфекция свободными вирионами (бесклеточная).
7. Межклеточная передача инфекции происходит через образование вирусологического синапса.
8. Вирусологический синапс инициируется образованием связей между гликопротеинами Env (тример гетеродимеров 3×gp41/gp120) на поверхности инфицированной клетки и CD4-рецепторами на поверхности клетки-мишени. Стабилизируется вирусологический синапс молекулами клеточной адгезии ICAM-1 и LFA-1. Без начального образования адгезии (сцепления) между гликопротеинами Env и CD4-рецепторами создание вирусологического синапса невозможно.
9. В результате биохимических и морфологических изменений в клетке после образования вирусологического синапса в инфицированной клетке-доноре к нему (синапсу) устремляются (рекрутируются) матриксно-капсидные полипротеины ВИЧ p55 Gag и иные белки и РНК ВИЧ, а в клетке-мишени – дополнительные CD4-рецепторы.
10. Основной путь переноса вирионов через вирусологический синапс – это эндоцитоз незрелых вирионов (с нерасщепленным протеазой белком Gag и др. белками внутри вириона).
11. Эндоцитоз вирионов в клетку-мишень происходит путем захвата порции незрелых вирионов в вирусологическом синапсе (прикрепленных своими гликопротеинами Env к СD4-рецепторам мембраны клетки-мишени) в пузырек, образованный мембраной клетки-мишени (эндосома ВИЧ).
12. Данные эндосомы (пузырьки) с прикрепленными к их внутренней поверхности незрелыми вирионами мигрируют в течение не менее нескольких часов внутрь клетки-мишени.
13. Выход капсидов вирионов в цитоплазму клетки-мишени для дальнейшего этапа репликации – обратной транскрипции из эндосомы происходит через не менее, чем несколько часов в результате слияния мембран вирионов и мембраны эндосомы внутри клетки-мишени.
14. Слияние мембран эндосомы (естественно, как и клетки-мишени) и вирионов возможно только в определенном конформационном состоянии гликопротеинов Env, которое вызывается созреванием вирионов (т.е. нарезанием белков протеазой ВИЧ).
15. Прикрепление нейтрализующих антител и ингибиторов входа возможно только в конформационном состоянии шипов-гликопротеинов Env, соответствующем созревшему вириону.
16. Подчеркнем, что, меж тем, прикрепление экспрессированных на поверхности инфицированной клетки-донора гликопротеинов Env с CD4-рецепторами на поверхности клетки-мишени – возможно, как в конформационном состоянии гликопротеинов Env, соответствующем, как зрелому вириону, так и незрелому. Т.е. инициация адгезии (сцепления) инфицированной клетки-донора и клетки-мишени возможна без необходимости: рекрутирования к поверхности инфицированной клетки-донора полипротеина Gag, его дальнейшего расщепления протеазой и созревания почкующихся вирионов.
17. За счет образования стабильного вирусологического синапса, обогащенного гликопротеинами Env и CD4-рецепторами происходит: более активное рекрутирование белков ВИЧ к синапсу, облегченное сцепление Env и CD4 и, как следствие облегченные и более массированные сборка вирионов и их вход (за счет эндоцитоза) внутрь клетки-мишени.
18. При атаке свободными вирионами (бесклеточной инфекции), напротив, происходит хаотичный поиск вирионами CD4-рецепторов, рассеянных по поверхности клеток-мишеней и робкие попытки зацепиться за них, а затем слиться с их мембраной. Таким образом, эффективность бесклеточной инфекции, тем самым, серьезно уступает межклеточной передаче инфекции.

**Практические выводы по влиянию разных классов АРВП и нейтрализующих антител на межклеточную (преимущественно, за счет эндоцитоза) продуктивную инфекцию (полное завершение цикла репликации).**

1. Ингибиторы протеазы ВИЧ (ингибиторы созревания) – ИП. На основе п. 11, 13, 14, 16 итоговых выводов выше следует, что ИП будут блокировать процесс репликации вируса на стадии слияния мембраны вириона и мембраны эндосомы ВИЧ.
2. Ингибиторы входа ВИЧ (ингибиторы прикрепления и слияния). На основе п. 11, 13, 14, 15 16 итоговых выводов выше следует, что ингибиторы входа будут блокировать процесс репликации вируса также на стадии слияния мембраны вириона и мембраны эндосомы ВИЧ.
3. Нейтрализующие антитела. На основе п. 11, 13, 14, 15 16 итоговых выводов выше следует, что нейтрализующие антитела будут блокировать процесс репликации вируса также на стадии слияния мембраны вириона и мембраны эндосомы ВИЧ.
4. НИОТы и ННИОТы. На основе п.13 итоговых выводов выше следует, что НИОТы и ННИОТы будут блокировать процесс репликации вируса на стадии обратной транскрипции после десантирования капсида в цитоплазму клетки-мишени из эндосомы.
5. Ингибиторы интегразы – ИИ. На основе п.13 итоговых выводов выше следует, что ИИ будут блокировать процесс репликации вируса на стадии интеграции вирусной ДНК в ДНК клетки-мишени после обратной транскрипции и, следовательно, после десантирования капсида в цитоплазму клетки-мишени из эндосомы.

**Вывод:** в итоге все классы АРВП будут эффективно предотвращать продуктивную межклеточную инфекцию. Однако, на основе выводов в конце **части №3** на основе особенностей механизма эндоцитоза при межклеточной инфекцииследует, что нейтрализующие антитела имеют все же не 100% эффективность по отношению к продуктивной инфекции, а также, что есть основания подозревать в таком же грехе и ингибиторы входа, ибо механизм и этапность ингибирования межклеточного эндоцитарнообусловленного инфицирования у нейтрализующих антител и ингибиторов входа очень похожи.

**Практические выводы по влиянию разных классов АРВП и нейтрализующих антител на межклеточную (преимущественно, за счет эндоцитоза) абортивную инфекцию (неполное завершение цикла репликации) непермиссивных клеток, вызывающую массированную гибель иммунных клеток.**

**А)** Ингибиторы протеазы ВИЧ (ингибиторы созревания) – ИП. На основе п. 4, 11, 13, 14, 16 итоговых выводов выше следует, что ИП будут блокировать процесс репликации вируса на стадии раньшей, чем обратная транскрипция и, следовательно, будут предотвращать пироптоз клетки-мишени, вызванный накоплением неполных обратных транскриптов.

**Б)** Ингибиторы входа ВИЧ (ингибиторы прикрепления и слияния). На основе п. 4, 11, 13, 14, 15, 16 итоговых выводов выше следует, что ингибиторы входа будут блокировать процесс репликации вируса на стадии раньшей, чем обратная транскрипция и, следовательно, будут предотвращать пироптоз клетки-мишени, вызванный накоплением неполных обратных транскриптов. Однако на основе вышеизложенного вывода в части №3, следует, что эффективность предотвращения абортивной межклеточной инфекции, равно, как и продуктивной межклеточной инфекции, вероятно, не будет равна 100%.

**В)** Нейтрализующие антитела. На основе п. 4, 11, 13, 14, 15, 16 итоговых выводов выше следует, что ингибиторы входа будут блокировать процесс репликации вируса на стадии раньшей, чем обратная транскрипция и, следовательно, будут предотвращать пироптоз клетки-мишени, вызванный накоплением неполных обратных транскриптов. Однако на основе вышеизложенного вывода в части №3, следует, что эффективность предотвращения абортивной межклеточной инфекции, равно, как и продуктивной межклеточной инфекции не будет равна 100%.

**Г)** НИОТы и ННИОТы. На основе п.13 и п.4 итоговых выводов выше следует, что НИОТы и ННИОТы, в большинстве своем, будут блокировать процесс репликации вируса на стадии раньшей, чем середина обратной транскрипции и, следовательно, будут предотвращать пироптоз клетки-мишени, вызванный накоплением неполных обратных транскриптов. Однако, исключение здесь составляют НИОТы, такие, как AZT, которые ингибируют обратную транскрипцию на поздних ее стадиях (позже триггера пироптоза – середины обратной транскрипции).

**Д)** Ингибиторы интегразы – ИИ. На основе п.13 и п.4 итоговых выводов выше следует, что ИИ будут блокировать процесс репликации вируса на стадии более поздней, чем обратная транскрипция и, следовательно, не будут предотвращать пироптоз клетки-мишени, вызванный накоплением неполных обратных транскриптов.

**Вывод:** таким образом, мы получаем, что большинство НИОТов, все ННИОТы и ИП будут эффективно блокировать пироптоз непермиссивной клетки-мишени при межклеточном инфицировании, а вот НИОТ AZT и ИИ не смогут влиять на пироптоз клетки-мишени, т.к. блокируют более поздние стадии, чем та, которая вызывает пироптоз. Нейтрализующие антитела же не смогут предотвращать пироптоз из-за своей недостаточной эффективности блокирования межклеточного инфицирования по эндоцитарному механизму. Такая же ситуация, вероятно, в какой-то степени обстоит и с ингибиторами входа (но здесь необходимы дополнительные исследования).

**Общие выводы**

Таким образом, мы видим, что продуктивную межклеточную инфекцию эффективно будут блокировать почти все классы АРВП, за исключением небольшого подозрения в отношении ингибиторов входа. А вот смерть непермиссивных клеток в лимфоидной ткани при межклеточной передаче ВИЧ от абортивной инфекции в результате пироптоза ИИ и AZT блокировать не будут.

Т.е. если бы мы находились, например, даже на успешной длительно супрессивной АРВТ, начав принимать монотерапию, DTG, мы бы рисковали терять потихоньку наши CD4+ Т-клеточки от абортивной инфекции. Ибо транскрипцию из реактивировавшейся клетки-донора ни один препарат блокировать не в состоянии, а затем следовали бы ничем не ингибируемые, вследствие монотерапии ИИ стадии эндоцитоза, созревания, слияния и обратной транскрипции (прерывание середины которой в непермиссивных клетках и вызывает пироптоз).

Однако, вследствие того, что почти все современные схемы АРВТ содержат ИИ в комплекте с НИОТ или ННИОТ, а AZT практически уже не применяется, то опасности гибели клеток в лимфоидной ткани для пациента – современные схемы АРВТ с ИИ не несут. То же самое можно сказать и про ингибиторы входа, которые поодиночке не принимаются.

А вот по поводу данных о том, что иммунный статус на двойной схеме растет быстрее, чем на двойной, механизмом гибели при межклеточной передаче ВИЧ никак не объяснить. Видимо тут играют роль некие другие компоненты.