

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Егорова Е.А.¹, Усеинова А.Н.¹, Абибулаев С.А.¹, Марьяненко С.П.¹, Корянова К.Н.²¹Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия²Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия

Резюме

Синдром приобретенного иммунодефицита считается одной из самых глобальных пандемий в истории человечества. Несмотря на использование высокоактивной антиретровирусной терапии, инфицирование пациента вирусом иммунодефицита человека-1 достаточно часто сопровождается развитием нарушений со стороны центральной нервной системы, в том числе нейрокогнитивных функций.

Применение этиологической терапии позволяет успешно предотвратить развитие многих из возможных терминальных осложнений заболевания, однако с увеличением времени выживания пациентов распространенность когнитивных нарушений среди пациентов со СПИДом растет. Клинические проявления таких нарушений могут быстро прогрессировать от легких расстройств концентрации внимания до развития деменции. Как правило, диагностика нейрокогнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов представляет определенные сложности и требует от врача последовательного проведения диагностических процедур с применением первичного скрининга и при необходимости психологического тестирования и нейровизуализации. Залогом успешного лечения являются своевременная диагностика и коррекция нейрокогнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных на фоне адекватной антиретровирусной терапии.

В обзоре рассматриваются возможности применения лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения нейрокогнитивных нарушений с учетом особенностей персистенции возбудителя в нервной системе и возможностей современной медицины. Одним из наиболее перспективных методов поддерживающей терапии подобных нарушений является доставка антиретровирусных препаратов с использованием различных наносистем (полимерные наночастицы, липидные наночастицы, наногели, магнитные частицы).

Ключевые слова: ВИЧ, деменция, ВАНР, лечение, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Егорова Е.А., Усеинова А.Н., Абибулаев С.А., Марьяненко С.П., Корянова К.Н. Современный взгляд на профилактику и лечение ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):5–13. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-5-13

Для корреспонденции: Егорова Елена Александровна — e-mail: egorovapharm@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Егорова Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>; e-mail: egorovapharm@mail.ru

Усеинова А.Н., <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>; e-mail: mametova.as@mail.ru

Абибулаев С.А., <https://orcid.org/0000-0001-9144-7681>; e-mail: abibserdar@gmail.com

Марьяненко С.П., <https://orcid.org/0000-0003-0765-5336>; e-mail: sofya-maryanenko@mail.ru

Корянова К.Н., <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>; e-mail: kskor-16@mail.ru

A MODERN VIEW ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDERS

Egorova E.A.¹, Useinova A.N.¹, Abibulaev S.A.¹, Mar'yanenko S.P.¹, Koryanova K.N.²

¹Institute “Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky” of Vernadskij CFU, Simferopol, Russia

²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical university” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia

Abstract

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is now considered one of the most global pandemics in human history. Despite the use of highly active antiretroviral therapy (HAART), HIV-1 infection is often accompanied by the development of CNS disorders, including neurocognitive disorders.

The use of etiologic therapy has successfully prevented many of the possible terminal complications of the disease, but as patient survival time increases, the prevalence of cognitive impairment among AIDS patients is increasing. The clinical manifestations of these disorders can rapidly progress from subtle attention deficits and behavioral disorders to the development of dementia. Diagnosing neurocognitive impairment in HIV-infected patients is usually difficult and requires consistent diagnostic procedures from the clinician, including initial screening and, if necessary, neuropsychiatric testing and neuroimaging. Early diagnosis and correction of neurocognitive impairment in HIV-infected individuals with adequate antiretroviral therapy is essential for successful treatment.

The review also considers the use of drugs for the prevention and treatment of neurocognitive impairment, taking into account the peculiarities of persistence of the pathogen in the nervous system and the capabilities of modern medicine.

One of the most promising methods of supporting therapy for such disorders is the delivery of antiretroviral drugs using various nanosystems (polymeric nanoparticles, lipid nanoparticles, nanogels, magnetic particles).

Key words: HIV, dementia, HAND, antiretroviral therapy

For citation: Egorova E.A., Useinova A.N., Abibulaev S.A., Mar'yanenko S.P., Koryanova K.N. A modern view on the prevention and treatment of HIV-associated neurocognitive disorders. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):5–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-5-13

For correspondence: Egorova Elena Aleksandrovna — e-mail: egorovapharm@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Egorova E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>; e-mail: egorovapharm@mail.ru

Useinova A.N., <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>; e-mail: mametova.as@mail.ru

Abibulaev S.A., <https://orcid.org/0000-0001-9144-7681>; e-mail: abibserdar@gmail.com

Mar'yanenko S.P., <https://orcid.org/0000-0003-0765-5336>; e-mail: sofiya-maryanenko@mail.ru

Koryanova K.N., <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>; e-mail: kskor-16@mail.ru

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: АРВП — антиретровирусные препараты; БНР — бессимптомное нейрокогнитивное расстройство; ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия; ВАНР — ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства; ВИЧ-1 — вирус приобретенного иммунодефицита человека-1; ВНР — выраженное нейрокогнитивное расстройство; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ИИ — ингибиторы интегразы; ИП — ингибиторы протеазы; ЛНР — легкое нейрокогнитивное расстройство; МРТ — магнитно-резонансная томография; НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ННИОТ — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Введение. Основным возбудителем синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) является вирус иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), который обладает способностью воздействовать на различные типы клеток иммунной системы, экспрессирующие рецептор CD4 на своей поверхности [1]. Согласно текущим отчетам совместной программы Организации Объединенных Наций, во всем мире ежегодно насчитывается более 39 млн ВИЧ-инфицированных пациентов и около 1,8 млн случаев смерти, связанных с ВИЧ/СПИДом [2]. В Российской Федерации регистрируются одни из самых высоких темпов роста заболеваемости, причем в ближайшие годы ожидается неблагоприятный прогноз развития эпидемии [3].

В середине 1990-х гг. разработка и внедрение высокоактивной анитретровирусной терапии (ВААРТ) явилась прорывом в борьбе со СПИДом, значительно увеличив выживаемость людей с ВИЧ [1]. Доступность длительной антиретровирусной терапии позволила перевести ВИЧ/СПИД из смертельной болезни в управляемое хроническое

заболевание с нормальной продолжительностью жизни [4].

СПИД является мультисистемным заболеванием, поражающим многие органы и ткани организма, в том числе и центральную нервную систему (ЦНС). ЦНС в отличие от респираторного или желудочно-кишечного трактов не рассматривается с точки зрения контагиозности и успешной передачи вируса новым хозяевам. Однако ее можно рассматривать как «резервуар» для активной репликация вируса при полном подавлении возбудителя ВИЧ в периферической крови [5]. Механизмы проникновения ВИЧ-1 через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) продолжают изучаться: в случае высокой виремии проницаемость ГЭБ может повышаться вследствие увеличенного уровня цитокинов, а также за счет прямого взаимодействия ВИЧ с белками плотных контактов [5]. Вирусы также могут инфицировать эндотелиальные клетки ГЭБ, что позволяет вирусным репликам высвобождаться в ЦНС [6], в то время как инфицированные ВИЧ лейкоциты или моноциты, которые проходят через ГЭБ физиологически, обеспечивают механизм «троянского коня» для проникновения в головной мозг [7]. Гипотеза «троянского коня» считается общепринятой моделью, имеющей наиболее убедительные доказательства. Согласно этой модели, ВИЧ-1 и другие лентивирусы проникают в ЦНС в качестве пассажира при передаче клеток в мозг [7].

По частоте поражения различных органов и систем при ВИЧ-инфекции ЦНС стоит на втором месте после иммунной [3]. Так, частота встречаемости поражения нервной системы составляет до 90% при патоморфологическом исследовании умерших от СПИДа [3]. Факт раннего поражения ЦНС подтверждается наличием у 25–50% пациентов с ВИЧ-1 неврологических симптомов в течение 3–6 нед. после заражения во время острой инфекции, тогда как более поздние осложнения со стороны ЦНС могут проявляться в различной степени тяжести

на протяжении всего течения инфекции ВИЧ-1 [8]. В целом разнообразные неврологические, поведенческие и когнитивные нарушения диагностируются у 40–60% ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом тяжелой формой поражения ЦНС считаются ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР) [8–10].

Проникнув в ЦНС на ранней стадии инфекции [11], ВИЧ-1 сохраняется в нервной системе в течение десятилетий и вызывает множественные симптомы двигательной, когнитивной дисфункции и поведенческих изменений. Среди других факторов, способствующих развитию неврологических нарушений при ВИЧ-инфицировании, необходимо выделить оппортунистические инфекции головного мозга, такие как криптококк, *Toxoplasma gondii*, вирус Джона Каннингема, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы и вирус герпеса человека 6-го типа [12].

Клинические проявления ВАНР. Спектр клинических проявлений поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции достаточно широк, что создает сложности при диагностике заболевания. У многих пациентов ВИЧ-инфекция с самого начала протекает как нейроинфекция, то есть неврологические нарушения доминируют и являются непосредственной причиной смерти, тогда как другие проявления заболевания минимальны [13]. Применение ВААРТ позволило снизить частоту заболеваемости такой тяжелой формой ВАНР, как деменция, среди людей, живущих с ВИЧ, на 40–50% [14] и одновременно привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с ВИЧ [15]. При этом у инфицированных продолжают обнаруживаться признаки и симптомы, указывающие на снижение двигательной способности, а также изменения в поведении и настроении, являющиеся признаком ВАНР [15].

Выделяют три степени тяжести клинических проявлений ВАНР: бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (БНР), легкое нейрокогнитивное расстройство (ЛНР), выраженное нейрокогнитивное расстройство (ВНР) и деменция, связанная с ВИЧ [16]. С целью определения тяжести нарушений со стороны ЦНС в клинической практике применяется нейрокогнитивное тестирование, которое включает в себя оценку ряда основных характеристик когнитивных функций: внимание, обработка информации, владение речью, абстрагирование, сенсорно-перцептивные навыки, простые моторные навыки, сложные перцепционно-моторные навыки и память (включая обучение и вспоминание) [14].

Когнитивно-поведенческие расстройства, связанные с БНР, могут включать в себя легкое замедление моторики (которое ощущается пациентом, но едва заметно для окружающих его людей) или легкие трудности с запоминанием. Однако связать эти незначительные изменения с инфекцией ВИЧ-1 достаточно сложно. Исследования показывают, что диагностика БНР имеет важнейшее клиническое значение, поскольку подобные расстройства

могут быстро прогрессировать до тяжелой формы ВАНР [15].

При ЛНР снижение когнитивной функции оказывает незначительное влияние на повседневную жизнь ВИЧ-инфицированных пациентов, воздействуя на остроту мышления и снижая их эффективность на работе, в домашней и общественной жизни. Однако эти изменения уже заметны не только самим пациентам с ВИЧ, но и окружающим [14].

ВНР как наиболее серьезное расстройство ВАНР характеризуется когнитивными нарушениями, прогрессирующими до уровня деменции подкоркового типа (подкорково-лобного типа), сопровождающимися замедлением психических процессов, снижением концентрации внимания, затруднениями при счете и чтении, снижением памяти, нарушением процессов анализа информации, что затрудняет профессиональную деятельность и повседневную жизнь больных. Перечисленные клинические симптомы часто сочетаются с эмоциональными и поведенческими нарушениями — депрессией, дисфорией, апатией. В редких случаях болезнь может проявляться возбуждением, психозом. Деменция может быстро прогрессировать, в финальной стадии развивается акинетический мутизм [16]. Этот синдром связан с патологическими изменениями в головном мозге, которые включают генерализованную атрофию, изменения в белом веществе (лейкоэнцефалопатию), узелки микроглии, типичные для вирусного энцефалита, и многоядерные гигантские клетки, которые, по-видимому, были непосредственно инфицированы ВИЧ [17].

Диагностика ВАНР. С целью диагностики степени тяжести ВАНР следует исключить любые альтернативные причины, которые могут вызывать подобные нейрокогнитивные изменения. Немаловажную роль играет учет факторов риска их развития, которые могут повлиять на тяжесть клинических проявлений ВАНР [18]. Факторами риска развития ВАНР следует считать: пожилой возраст, стадию заболевания и вирусемии, низкий уровень лимфоцитов CD4+, сексуальную ориентацию [19]. Среди других факторов риска стоит выделить роль коинфекции другими вирусами, такими как вирус гепатита С [20]; кроме того, развитию нейрокогнитивной дисфункции могут способствовать некоторые хронические болезни, например сердечно-сосудистые заболевания [21].

Диагностика БНР является достаточно сложной задачей, что обусловлено незначительными нарушениями когнитивных функций. Для раннего скрининга когнитивных функций необходимо задать пациенту 3 вопроса.

1. Часто ли у вас бывают случаи нарушения памяти (например, вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?
2. Чувствуете ли вы, что стали медленнее думать, строить планы, решать проблемы?
3. Бывает ли вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

На каждый вопрос пациент может дать один из следующих ответов: «никогда», «редко», «определенно да». Ответ пациента «определенно да» на один из представленных вопросов свидетельствует о наличии у него патологии. Следующим этапом диагностики должно являться проведение нейропсихологического обследования пациента, которое включает в себя тестирование с целью выявления следующих характеристик познавательной деятельности пациента: слухоречевая и зрительная память, счет, скорость восприятия информации, внимание, научение, двигательные навыки [22, 23]. Для дальнейшего обследования можно использовать шкалы MiniMental Status Exam (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), сводные Z-баллы нескольких кратких нейропсихометрических тестов, используемых в системе ACTG (NPZ-4), International HIV Dementia Screen (IHDS) и части инструментов CogState. Впрочем, эти тесты неидеальны, поскольку они не считаются чувствительными и специфичными для ВАНР [24]. Существует международная шкала оценки ВИЧ-деменции (International HIV Dementia Scale), которая предпочтительна при обследовании ВИЧ-инфицированного пациента [25]. Нейрокогнитивное тестирование играет важную роль в лонгитюдных исследованиях, но для подтверждения диагноза необходимы дополнительные надежные биомаркеры с большей патофизиологической достоверностью.

В случае выявления патологии по результатам тестирования необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на вирусную нагрузку, а также проведение исследования генотипической резистентности к АРВ-препаратам в двойной пробе ЦСЖ и плазмы крови (по показаниям). Мониторинг тенденций к снижению соотношения CD4/CD8 в крови может способствовать выявлению пациентов с более высоким риском нейрокогнитивных нарушений [26].

Одним из дополнительных методов исследования нейрокогнитивных нарушений пациентов с ВИЧ-1 инфекцией является использование метаболической, структурной или функциональной нейровизуализации.

1. Метаболическая визуализация с использованием магнитно-резонансной спектроскопии основана на измерении соотношения метаболитов, отражающих функцию нейронов (ацетиласпартат) или наличие воспалительного процесса (холин или мио-инозитол) по сравнению с эталонным маркером креатинином.

2. Структурная нейровизуализация включает в себя два основных метода: объемный анализ и диффузионно-тензорную визуализацию. Объемный анализ позволяет обнаружить изменения не только в подкорковых, но и в корковых областях. Эти изменения могут проявляться вскоре после сероконверсии и продолжают сохраняться даже после начала введения пациентам ВААРТ [24]. Диффузионно-тензорная визуализация позволяет измерять

фракционную анизотропию и аналогичные микроструктурные показатели белого вещества головного мозга. Снижение средней диффузионной способности и увеличение фракционной анизотропии обычно ассоциируются с ВИЧ.

3. Функциональная визуализация основана на проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с маркировкой артериального спина (ASL). ASL позволяет проводить неинвазивное измерение церебрального кровотока, которое является привязанным ко времени показателем метаболизма головного мозга. Снижение церебрального кровотока наблюдалось вскоре после сероконверсии у ВИЧ-положительных пациентов, имеющих изначально значения церебрального кровотока, эквивалентные ВИЧ-серонегативным лицам в возрасте 15–20 лет. Проведенные исследования подтверждают, что введение ВААРТ пациентам может привести к улучшению церебрального кровотока, однако величина церебрального кровотока полностью не нормализуется [24]. Таким образом, представленный метод может являться мерой оценки эффективности новых методов лечения.

Фармакотерапия ВАНР. Выявление патологии нейрокогнитивных функций на этапе скрининга или при нейропсихологическом обследовании требует рассмотрения возможности включения в схему лечения препаратов, потенциально воздействующих на ЦНС. Однако клиницисты сталкиваются с серьезными проблемами, обусловленными неспособностью большинства антиретровирусных препаратов (АРВП) проникать через ГЭБ и создавать высокую концентрацию в ЦСЖ, устранять латентный резервуар или контролировать постоянную репликацию ВИЧ-1 в макрофагах и микроглии.

Условием эффективной фармакотерапии ВАНР продолжает считаться строгое соблюдение схемы приема АРВП для поддержания низкой вирусной нагрузки в крови [24]. Улучшение когнитивных функций также коррелирует с увеличением числа CD4+ на фоне снижения вирусной нагрузки [27]. На сегодняшний день ведутся споры о реальном влиянии АРВП на функции ЦНС с рассмотрением профиля защитных эффектов терапии и их нежелательных реакций, в том числе нарушения миелинизации при длительном приеме АРВП [25]. Это находит подтверждение в исследованиях, которые показали некоторое снижение когнитивных функций при использовании ВААРТ [28], а также улучшение когнитивных функций и уменьшение повреждения нейронов после прекращения приема АРВП [28, 29]. Однако, возможно, что прекращение приема АРВП пациентом, достигшим купирования вирусемии в плазме крови, может негативно отразиться на показателях иммунного статуса и вызвать прогрессирование ВАНР [30]. Установлено, что прекращение применения АРВП у инфицированных пациентов приводит к усиленному прогрессированию ВИЧ-1, которое происходит из латентных резервуаров или из клеток с постоянной репликацией [16]. Таким образом, длительная терапия АРВП у каждого

ВИЧ-положительного пациента является необходимым условием контроля нейрокогнитивных расстройств.

Основным критерием выбора препаратов для пациентов с клиническими признаками нейрокогнитивных нарушений при ВИЧ-1 является их способность хорошо проникать через ГЭБ. Согласно рекомендациям Национального научного общества инфекционистов и ВОЗ, схема первого ряда ВААРТ представлена фосфазидом или комбинированными препаратами зидовудина + ламивудина. У пациентов с CD4 от 50 до 250 мкл (для женщин) или 400 (для мужчин) и нормальным уровнем трансаминаз предпочтительным препаратом может быть неврирапин. Другие сочетания можно использовать в качестве альтернативных, при этом следует учитывать, что из препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) после зидовудина, наилучшим проникновением через ГЭБ обладают абакавир и ставудин [31]. Зидовудин и диданозин препятствуют развитию интеллектуальных нарушений и развитию слабоумия, а при своевременном применении способны значительно отсрочить ВИЧ-энцефалопатию.

Интерес представляют также препараты, проникновение которых в ЦСЖ было продемонстрировано в исследованиях, проведенных у ВИЧ-инфицированных пациентов (концентрация выше IC90 у более чем 90% обследуемых пациентов), а также препараты, для которых доказана краткосрочная (3–6 мес.) эффективность воздействия на когнитивные функции или на снижение вирусной нагрузки в ЦСЖ при условии проведения оценки в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами Европейского клинического общества СПИДа 2012. Хорошее проникновение в ЦНС (показатель проникновения препаратов в ЦСЖ от 3 и более) продемонстрировали следующие группы препаратов: транскриптазы НИОТ (абакавир, зидовудин), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) (эфавиренц, неврирапин), ингибиторы интегразы (ИИ) (долутегравир, ралтегравир), ингибиторы протеазы (ИП) (лопинавир/индинавир), антагонисты рецепторов CCR5 (AP) — маравирик. Возможность проникновения представленных препаратов в ликвор можно объяснить особенностями фармакокинетики данных препаратов, в том числе низкой молекулярной массой и липофильностью. Препаратами, обладающими доказанной эффективностью воздействия на когнитивные функции или на снижение вирусной нагрузки в ЦСЖ, являются НИОТ (абакавир, ставудин, зидовудин), а также бустированный ИП (лопинавир).

На сегодняшний день ВААРТ является стандартом лечением пациентов с ВИЧ-1 независимо от наличия у них неврологических проявлений. Начало проведения ВААРТ обычно сопровождается снижением иммунной активации в то время, как число CD4/CD8 имеет тенденцию к увеличению. Однако

после нескольких лет лечения у большинства пациентов наблюдается стойкая иммунная активация на фоне восстановления клеток CD4. Низкое соотношение CD4/CD8 считается суррогатным маркером иммуностарения и связано с более высоким риском заболеваемости и смертности, не связанных со СПИДом, включая ВАНР. Постоянная иммунная активация может привести к избыточной продукции макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, хемотаксический белок 1 моноцитов (MCP-1), воспалительный белок 1 макрофагов альфа и бета (MIP1 α и MIP1 β), которые могут вызывать повреждение клеток головного мозга [29].

Несмотря на то что в начале курса ВААРТ вероятно ожидать транзиторное ухудшение функции нервной системы, через 6–12 мес. основные показатели улучшаются. Положительный фармакологический эффект заметен спустя 10–14 мес. после начала применения ВААРТ. Своевременно назначенная антиретровирусная терапия (азидотимедин, дидезоксициллин, фосфонофамат, зидовудин) ведет к снижению темпов развития деменции при ВИЧ-инфицировании [32]. При этом наряду с этиотропной противовирусной терапией рационально использовать препараты, улучшающие мозговое кровообращение и насыщение клеток кислородом, а также поливитаминные комплексы.

В большинстве научных публикаций подчеркивается необходимость использования при ВАНР препаратов, влияющих на функции ЦНС, при депрессии. Многие группы антидепрессантов, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, показали умеренное облегчение симптомов нарушений функций ЦНС у пациентов с ВИЧ [26]. Психостимулирующие препараты также могут быть использованы при утомляемости и апатии. Психотические и маниакальные симптомы у ВИЧ-позитивных пациентов изучены в меньшей степени; при этом исследование, проведенное на небольшой выборке пациентов с психозами, показало большую частоту экстрапирамидных симптомов [26]. При необходимости назначения антипсихотических препаратов следует предпочесть атипичные нейролептики (кветиапин, рисперидон, оланзапин). [32]. С учетом вероятности экстрапирамидных нарушений при нейроСПИДе интерес представляет препарат, являющийся неконкурентным антагонистом глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов и способный уменьшать активацию глутамат-кальциевого каскада на фоне дефицита дофамина — акатинол мемантин. Данный механизм реализации фармакологического эффекта способен уменьшать экстрапирамидные нарушения, а также препятствовать апоптозу нервных клеток при всех видах деменции. [33]. Мемантин может стать препаратом выбора у ВИЧ-инфицированных при глубоких нарушениях нейрокогнитивных функций, в том числе при сопутствующих экстрапирамидных расстройствах. В литературе встречаются также рекомендации по применению антихолинэстеразных средств

(донепезил или ривастигмин) при тяжелом ВАНР [34], что обусловлено возможностью представленных препаратов восстанавливать холинергические связи в головном мозге, что также патогенетически обосновано при ВАНР [26].

Соблюдение представленных медикаментозных рекомендаций с учетом стадии ВАНР позволяет восстановить мыслительные, интеллектуальные, физические функции пациента, а также его социальную активность и качество жизни.

Проблемы проведения эффективной терапии АРВП при ВАНР и возможные пути решения.

Разработка лекарственных препаратов или стратегии борьбы со скрытым резервуаром ВИЧ-1 является достаточно сложной задачей. Во-первых, это связано с особенностями вируса, такими как высокая частота мутаций и его способность адаптироваться, позволяя ВИЧ-1 проникать или воздействовать на различные типы клеток-мишеней [35]. Еще одним важным моментом является то, что в разных клетках ЦНС лекарственные препараты могут достигать различных концентраций [36]. Несмотря на эффективность рекомендованных схем лечения первой линии на периферии для всех новых пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, у некоторых из них репликация вируса может быть выявлена и в спинномозговой жидкости [37]. Было обнаружено, что АРВП достигают различных концентраций в ЦСЖ со значительной вариабельностью из-за разнообразных профилей экспрессии клеточных переносчиков лекарств, а концентрации некоторых АРВП не достигают ингибирующих концентраций для репликации ВИЧ дикого типа в ЦСЖ. Основным ограничением для достижения эрадикации ВИЧ-1 из мозга является субоптимальная концентрация АРВП в ЦСЖ [39]. Среди АРВП ингибиторы слияния и интегразы способны достигать ЦНС, в то время как нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и ННИОТ могут лишь частично проникать через ГЭБ. Ингибиторы протеазы, в свою очередь, характеризуются средней/низкой проницаемостью для ГЭБ [40]. Кроме того, некоторые клеточные переносчики, такие как Р-гликопротеин, белок множественной лекарственной устойчивости 4 (multidrug resistance protein 4 — MRP4) и белок множественной лекарственной устойчивости 5 (multidrug resistance protein 5 — MRP5) обладают способностью снижать внутриклеточную концентрацию АРВП, что в конечном итоге способствует не только появлению устойчивых к лекарственным препаратам штаммов вирусов, но и их продуктивным инфекциям в других клетках [41]. Таким образом, одной из задач клиницистов является внедрение в тактику лечения пациентов новых терапевтических средств, обладающих способностью создавать высокие концентрации в ЦСЖ.

Среди основных подходов к разработке лекарственных препаратов с высокой степенью проницаемости для ГЭБ являются следующие.

1. Разработка полимерных наноносителей, наносистем на основе липосом, наносистем на основе магнитных наночастиц и наногелей. Системы

доставки лекарств на основе нанотехнологий предлагают различные стратегии, которые можно использовать для разработки различных схем терапии на основе наночастиц [42]. Полимеры, такие как метилметакрилат-сульфопропилметакрилат и полибутилцианоакрилат, широко используются для доставки ламивудина, ставудина и зидовудина в моделях нейроСПИД *in vitro* и *in vivo* [43]. Катионные полиэтиленимин-ДНК «полиплексы», полиамидамины и сополимер молочной-гликолевой кислоты активно используются для доставки генов [44]. Модифицированные холестерином наночастицы сополимера молочной-гликолевой кислоты обладают способностью после инъекции в спинной мозг эффективно трансфицировать ген фактора роста эндотелия сосудов как в нейронах, так и в астроцитах [45]. Проникать через ГЭБ без нарушения его целостности могут также магнитные наночастицы, меченные 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-трифосфатом [45]. Амфифильные катионные наногели используются в качестве носителя для доставки в мозг нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как зидовудин и диданозин [3].

2. Адсорбционно-опосредованный транзит — предоставляет собой уникальную возможность для доставки АРВП через ГЭБ [46].

3. Клеточно-опосредованная доставка. Дендритные клетки, моноциты и макрофаги представляют собой моноклеарные фагоциты, которые подходят для клеточно-опосредованной доставки за счет включения наноразмерных АРВП. Макрофаги могут легко пересечь ГЭБ посредством диапедеза и хемотаксиса и достичь воспаленной области в головном мозге. Наносуспензии, содержащие ритонавир и эфавиренц, использовались для клеточно-опосредованной доставки через ГЭБ при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов [46].

4. Химическая модификация белков для доставки в ЦНС. На сегодняшний день используются различные варианты химической модификации белка с использованием различных стратегий, таких как:

- а) катионизация;
- б) слияние с проникающими в клетку пептидами;
- в) ацилирование жирных кислот;
- г) конъюгация с лигандами, нацеленными на головной мозг;

д) модификация полимерами. Модификация белка с помощью пептидов, проникающих в клетку и лигандов, нацеленных на мозг, также может быть осуществлена с помощью генной инженерии. Линкер в таких слитых белках должен быть сконструирован таким образом, чтобы он допускал независимую укладку каждого белка, а также позволял при необходимости высвобождать два отдельных белка [47].

5. Разработка пролекарств и терапевтических средств на основе биотехнологий для улучшения проницаемости и доставки лекарственных средств в мозг [48].

Таким образом, для достижения терапевтической концентрации лекарственного препарата на целевых

участках мозга важны такие его свойства, как многофункциональность, малый размер частиц, большая площадь поверхности, высокая скорость растворения, которыми обладают наночастицы. Наноразмер АРВП в форме наночастиц, нанокристаллов или наносупензий также увеличивает биодоступность и скорость проникновения через ГЭБ [48]. Высокая эффективность инкапсуляции, стабильность, биоразлагаемость, безопасность и физические свойства, такие как проницаемость, скорость диссоциации и простая модуляция кинетики высвобождения, — все вместе способствует проникновению лекарства в составе наночастиц в ЦНС [49]. Таким образом, использование наносистем представляется наиболее перспективным направлением для доставки АРВП в ЦНС на сегодняшний день.

Предполагается, что для регрессирования заболеваний, обусловленных ВИЧ, также рационально использовать и другие подходы, такие как усиление АРВП методом «шока и уничтожения», трансплантация стволовых клеток и генной терапии. Стратегия «шока и уничтожения» основана на реверсивном агенте (Lipid Removal Agent — LRA) для реактивации транскрипции ВИЧ в латентно инфицированных клетках. Затем иммунная система распознает и убивает инфицированные клетки [49]. Проведение антиретровирусной терапии на протяжении всего процесса «шока и уничтожения» защищает от распространения новой инфекции. Другие подходы, такие как использование ингибиторов янус-киназ (руксолитиниб), ингибиторов рибонуклеазы и НАДФН-оксидазы, также полезны для элиминации ВИЧ из ЦНС [50]. Известно, что руксолитиниб демонстрирует сильное ингибирование провоспалительных цитокинов в естественных условиях, в том числе ИЛ-6, ИЛ-1 [50], способствующих как было доказано *in vitro*, репликации ВИЧ-1 [51]. Руксолитиниб блокирует реактивацию ВИЧ в модели первичной латентности Т-клеток при физиологических концентрациях, подчеркивая его способность препятствовать расширению резервуара ВИЧ и распространению вируса из латентных хранилищ. Для подтверждения того, что наблюдаемые *in vitro* и *ex vivo* анти-ВИЧ-эффекты, опосредованные руксолитинибом, проявляются в диапазоне равновесных концентраций, наблюдаемых у людей, было проведено фармакокинетическое моделирование. Выявлено, что руксолитиниб примерно на 90% связывается с белками плазмы крови человека, системный клиренс препарата при его пероральном приеме составляет 37,9%, время задержки всасывания — около 1 ч. Фармакокинетические исследования руксолитиниба для режимов дозирования 10 и 20 мг дважды в день обнадеживают в плане дальнейших исследований с целью применения препарата при терапии ВИЧ [51].

Заключение. Учитывая высокую потребность в терапевтических средствах при клинических проявлениях нейроинфекции на фоне инфицирования ВИЧ, к сожалению, все еще существует острая необходимость в разработке научно обоснованных

лекарств, которые могли бы бороться с этими осложнениями. Перспективными для дальнейшего изучения являются различные подходы, основанные на биотехнологии, такие как терапия стволовыми клетками, возможности генной инженерии (CRISPR/Cas9) и фармакогеномики (интерференция РНК) [52].

Принимая во внимание факт, что популяция ВИЧ-1 может прогрессировать в ЦНС, накапливаясь в ЦСЖ и не выявляясь в плазме крови [53], все инфицированные должны регулярно проходить нейропсихологическое обследование на выявление начальных проявлений ВАНР. Высокая частота развития поражений нервной системы при ВИЧ-инфицировании пациента и проблема недостаточного проникновения лекарственных препаратов в ЦНС требуют поиска и разработки новых стратегий доставки лекарств, одной из которых является стратегия, основанная на нанотехнологиях, которая позволит бороться со сложной невропатологией, связанной с нейроСПИДом. Полимерные наночастицы, наногели, наносистемы на основе липосом, подход на основе пролекарств, химическая модификация белков для доставки в ЦНС и наносистемы на основе магнитных наночастиц можно использовать для проектирования и нацеливания проникновения лекарственных препаратов в ЦНС для пациентов с нейроСПИДом [8]. Лучшее проникновение АРВП в ЦНС приведет к более выраженному улучшению нейрокогнитивных функций пациента за счет большего подавления репликации вируса в ЦНС. Также можно заключить, что профилактикой ВАНР у ВИЧ-инфицированных людей является своевременно начатая ВААРТ с учетом проникновения каждого из компонентов разработанной схемы лечения в ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rojas-Celis V., Valiente-Echeverría F., Soto-Rifo R., Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. *Cells*. 2019;8(10):1245. <https://doi.org/10.3390/cells8101245>
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; Geneva, Switzerland: 2013. [updated 2021 Dec 28; cited 2022 March 7]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
3. Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Сельверстова Н.А., Резникова Т.Н., Катаева Г.В., Могонов Е.П. Нейропсихологические и морфометрические биомаркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(6):4–15. [Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G., Seliverstova N.A., Reznikova T.N., Kataeva G.V., Magonov E.P. Neuropsychological and morphometric biomarkers of poor prognosis in patients with mild cognitive impairment. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(6):4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15>

4. Deeks S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7).
5. Toborek M, Lee Y.W., Flora G., Pu H., András I.E., Wylegala E. et al. MechBHPms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection. *Cell Mol Neurobiol*. 2005;25(1):181–99. <https://doi.org/10.1007/s10571-004-1383-x>
6. Verma S., Lo Y., Chapagain M., Lum S., Kumar M., Gurjav U. et al. West Nile virus infection modulates human brain microvascular endothelial cells tight junction proteins and cell adhesion molecules: Transmigration across the in vitro blood-brain barrier. *Virology*. 2009;385(2):425–33. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.047>
7. Peluso R., Haase A., Stowring L., Edwards M., Ventura P. A. Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology*. 1985;147(1):231–6. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(85\)90246-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(85)90246-6)
8. Zipeto D., Serena M., Mutascio S., Parolini F., Diani E., Guizardi E. et al. HIV-1-Associated Neurocognitive Disorders: Is HLA-C Binding Stability to β_2 -Microglobulin a Missing Piece of the Pathogenetic Puzzle? *Front Neurol*. 2018;9:791. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00791>
9. Fischer-Smith T., Rappaport J. Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(27):1–26. <https://doi.org/10.1017/S1462399405010239>
10. Евзельман М.А., Снимшикова И.А., Королева Л.Я. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;115(3):89–93. [Evzel'man M.A., Snimshikova I.A., Koroleva L.Ia. Neurologic complications of HIV infection. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii (Journal of neurology and psychiatry)*. 2015;115(3):89–93. (In Russ.)].
11. Kramer-Hämmerle S., Rothenaigner I., Wolff H., Bell J.E., Brack-Werner R. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res*. 2005;111(2):194–213. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.04.009>
12. Almeida O.P., Lautenschlager N.T. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr*. 2005;17(1):65–77. <https://doi.org/10.1017/s104161020500195x>
13. Завалишина И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Никитина С.С. Хронические нейроинфекции. Библиотека врача-специалиста. 2017;592 с. [Zavalishina I.A., Spirina N.N., Boyko A.N., Nikitina S.S. Chronic neuroinfections. 2017;592 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4056-8. Текст: электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440568.html> (дата обращения: 10.03.2022).
14. Maschke M., Kastrup O., Esser S., Ross B., Hengge U., Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):376–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.376>
15. Ghafouri M., Amini S., Khalili K., Sawaya B.E. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology*. 2006;3:28. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-28>
16. Eisele E., Siliciano R.F. Redefining the viral reservoirs that prevent HIV-1 eradication. *Immunity*. 2012;37(3):377–88. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.010>
17. Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *Neurovirol*. 2004;10(6):350–7. <https://doi.org/10.1080/13550280490521078>
18. Grant I., Franklin D.R. Jr, Deutsch R., Woods S.P., Vaida F., Ellis R.J. et al. CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014;82(23):2055–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000492>
19. Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986;19(6):517–24. <https://doi.org/10.1002/ana.410190602>
20. Navia B.A., Cho E.S., Petito C.K., Price R.W. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol*. 1986;19(6):525–35. <https://doi.org/10.1002/ana.410190603>
21. Stern Y., McDermott M.P., Albert S., Palumbo D., Selnes O.A., McArthur J. et al. Dana Consortium on the Therapy of HIV-Dementia and Related Cognitive Disorders. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol*. 2001;58(3):473–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.473>
19. Becker J.T., Kingsley L., Mullen J., Cohen B., Martin E., Miller E.N. et al. Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009;73(16):1292–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd10e7>
20. Clifford D.B., Vaida F., Kao Y.T., Franklin D.R., Letendre S.L., Collier A.C. et al. CHARTER Group. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. *Neurology*. 2015;84(3):241–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001156>
21. Fabbiani M., Ciccarelli N., Tana M., Farina S., Baldonero E., Di Cristo V. et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2013;14(3):136–44. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01044.x>
22. Simioni S., Cavassini M., Annoni J.M., Rimbault Abraham A., Bourquin I., Schiffer V. et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24(9):1243–1250. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b>
23. Antinori A., Arendt G., Becker J.T., Brew B.J., Byrd D.A., Cherner M. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789–99. <https://doi.org/10.1212/01>
24. Clifford D.B., Ances B.M. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):976–86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70269-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70269-X)
25. Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Симаккина О.Е., Беляков Н.А. ВИЧ-ассоциированные нейрокognitive расстройства: диагностика, выявление причин и эффективность терапии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессивные расстройства*. 2018;10(4):7–24. [Trofimova T.N., Katayeva G.V., Gromova E.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V., Simakina O.E., Belyakov N.A. HIV-associated neurocognitive disorders: diagnosis, detection of causes and therapy efficiency. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(4):7–24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-7-24/>
26. Mitra P., Sharman T. HIV Neurocognitive Disorders. [Updated 2021 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022;Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555954/>
27. Tozzi V., Balestra P., Bellagamba R., Corpolongo A., Salvatori M.F., Visco-Comandini U. et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(2):174–82. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318042e1ee>
28. Heaton R.K., Clifford D.B., Franklin D.R. Jr, Woods S.P., Ake C., Vaida F. et al. CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>
29. Underwood J., Robertson K.R., Winston A. Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease? *AIDS*. 2015;29(3):253–61. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000538>

30. Vassallo M., Fabre R., Durant J., Lebrun-Frenay C., Joly H., Ticchioni M. et al. A decreasing CD4/CD8 ratio over time and lower CSF-penetrating antiretroviral regimens are associated with a higher risk of neurocognitive deterioration, independently of viral replication. *Neurovirol.* 2017;23(2):216–225. <https://doi.org/10.1007/s13365-016-0490-z>
31. Клинические рекомендации. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: [сайт]. URL: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2020/06/KR79-ot-21.04.20.pdf> (дата обращения: 10.03.2022).
32. Ellis R.J., Badiee J., Vaida F., Letendre S., Heaton R.K., Clifford D. et al. CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25(14):1747–51. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834a40cd>
33. Lin S.P., Calcagno A., Letendre S.L., Ma Q. Clinical Treatment Options and Randomized Clinical Trials for Neurocognitive Complications of HIV Infection: Combination Antiretroviral Therapy, Central Nervous System Penetration Effectiveness, and Adjuvants. *Curr Top Behav Neurosci.* 2021;50:517–545. https://doi.org/10.1007/7854_2020_186
34. Reeve E., Farrell B., Thompson W., Herrmann N., Sketris I., Magin P.J. et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust.* 2019;210(4):174–179. <https://doi.org/10.5694/mja2.50015>
35. Asahchop E.L., Meziane O., Mamik M.K., Chan W.F., Branton W.G., Resch L. et al. Reduced antiretroviral drug efficacy and concentration in HIV-infected microglia contributes to viral persistence in brain. *Retrovirology.* 2017;14(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0370-5>
36. Churchill M.J., Deeks S.G., Margolis D.M., Siliciano R.F., Swanstrom R. HIV reservoirs: what, where and how to target them. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):55–60. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.5>
37. Nowacek A., Gendelman H.E., Nano A.T. neuroAIDS and CNS drug delivery. *Nanomedicine.* 2009;4(5):557–74. <https://doi.org/10.2217/nnm.09.38>
38. Ene L., Duiculescu D., Ruta S.M. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *J Med Life.* 2011;4(4):432–9. PMID: 22514580; PMCID: PMC3227164.
39. Letendre S.L., Ellis R.J., Everall I., Ances B., Bharti A., McCutchan J.A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med.* 2009;17(2):46–56. PMID: 19401607; PMCID: PMC3065886.
40. Fiandra L., Capetti A., Sorrentino L., Corsi F. Nanoformulated Antiretrovirals for Penetration of the Central Nervous System: State of the Art. *Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(1):17–30. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9716-3>
41. Saksena N.K., Wang B., Zhou L., Soedjono M., Ho Y.S., Conceicao V. HIV reservoirs in vivo and new strategies for possible eradication of HIV from the reservoir sites. *HIV AIDS.* 2010;2:103–22. <https://doi.org/10.2147/hiv.s6882>
42. Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П., Иванцова Н.Л. Наносистемы для доставки антиретровирусных лекарственных средств: возможности, проблемы и перспективы. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021;13(4):64–76. [Useinova A.N., Egorova E.A., Mar'yanenko S.P., Ivancova N.L. Nanosystems for the delivery of antiretroviral drugs: opportunities, problems and prospects. *J HIV infection and immunosuppression.* 2021;13(4):64–76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-64-76>
43. Brittany B.L., Fattahi P., Brown J.L. Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology.* 2016;8(2):271–299. <https://doi.org/10.1002/wnan.1364>
44. Rao S., Morales A.A., Pearse D.D. The Comparative Utility of Viromer RED and Lipofectamine for Transient Gene Introduction into Glial Cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:458624. <https://doi.org/10.1155/2015/458624>
45. Saiyed Z.M., Gandhi N.H., Nair M.P. Magnetic nanoformulation of azidothymidine 5'-triphosphate for targeted delivery across the blood-brain barrier. *International journal of nanomedicine.* 2010;5:157. <https://doi.org/10.2147/IJN.S8905>
46. Lu W. Adsorptive-mediated brain delivery systems. *Current pharmaceutical biotechnology.* 2012;13(12):2340–2348. <https://doi.org/10.2174/138920112803341851>
47. Su S., M Kang P. Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2020;12(9):837. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090837>
48. Chhabra R., Tosi G., Grabrucker A.M. Emerging use of nanotechnology in the treatment of neurological disorders. *Current pharmaceutical design.* 2015;21(22):3111–3130. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150531164124>
49. Sagar V., Pilakka-Kanthikeel S., Pottathil R., Saxena S.K., Nair M. Towards nanomedicines for neuroAIDS. *Reviews in medical virology.* 2014;24(2):103–124. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60684-1>
50. Sadowski I., Hashemi F.B. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(18):3583–3600. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03156-8>
51. Ebina K., Hirano T., Maeda Y., Yamamoto W., Hashimoto M., Koichi M. et al. Drug retention of 7 biologics and tofacitinib in biologics-naïve and biologics-switched patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:142. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02232-w>
52. Lorenzo-Redondo R., Fryer H.R., Bedford T., Kim E.Y., Archer J., Pond S.L.K. et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature.* 2016;530(7588):51–56. <https://doi.org/10.1038/nature16933>
53. Kumar S., Vimal K.M., Himanshu R.D., Madan L.B., Bhatt S., Shailendra K. Global Perspective of Novel Therapeutic Strategies for the Management of NeuroAIDS: Novel drug delivery methods for NeuroAIDS. *Biomolecular Concepts.* 2018;9(1):33–42. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0005>