

СВОЙСТВА И РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Павел Дмитриевич Дунаев*, Сергей Васильевич Бойчук, Ильшат Ганиевич Мустафин

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В обзоре представлены современные представления о факторе некроза опухолей альфа: его происхождении, рецепторах, основных свойствах, а также роли в патогенезе ВИЧ-инфекции (инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека). Фактор некроза опухолей альфа индуцирует репликацию вируса в Т-лимфоцитах CD4⁺, моноцитах и макрофагах, способствует гибели неинфицированных Т-лимфоцитов CD4⁺, а также CD8⁺ по механизму апоптоза, что обеспечивает прогрессирование иммунодефицита. Фактор некроза опухолей альфа поддерживает жизнеспособность инфицированных Т-лимфоцитов CD4⁺, способствуя формированию в организме больного резервуара вируса. Повышение содержания фактора некроза опухолей альфа в плазме крови ВИЧ-инфицированных следует рассматривать в качестве маркера прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, вирусная репликация, апоптоз лимфоцитов, ВИЧ-инфекция.

THE PROPERTIES AND ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN THE PATHOGENESIS OF HIV INFECTION P.D. Dunaev, S.V. Boychuk, I.G. Mustafin. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. This review presents the current understanding regarding the tumor necrosis factor alpha: its origin, receptors, main properties and its role in the pathogenesis of HIV infection (the infection, caused by the Human Immunodeficiency Virus). Tumor necrosis factor alpha induces viral replication in CD4⁺ T lymphocytes, monocytes and macrophages, promotes death of uninfected CD4⁺ T lymphocytes as well as CD8⁺ by the mechanism of apoptosis, allowing the progression of immunodeficiency. Tumor necrosis factor alpha maintains the viability of infected CD4⁺ T lymphocytes, contributing to the formation of the viral reservoir in the patient. Elevated levels of the tumor necrosis factor alpha in the blood plasma of HIV-infected individuals should be regarded as a marker of disease progression. Keywords: tumor necrosis factor alpha, viral replication, lymphocyte apoptosis, HIV-infection.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α , в англоязычной литературе TNF α – от tumor necrosis factor alpha) описан в 1975 г. Он был выделен из сыворотки крови лабораторных мышей и индуцировал некроз опухоли (фибросаркомы) у этих животных (отсюда и получил своё название) [10].

ФНО α – гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кДа. Структура данной молекулы гомологична ФНО β , фактору роста нервов, Fas-лиганду, мембранным молекулам CD30 и CD40, что объединяет их в общее суперсемейство белков TNF (Tumour Necrosis Factor superfamily) [7, 29].

Клетками-продуцентами ФНО α служат: (1) лейкоциты, включая моноциты/макрофаги, базофилы, нейтрофилы, Т-лимфоциты (Т-Лф) – активированные CD4⁺ и CD8⁺, а также НК-клетки (естественные киллеры, от англ. Natural Killer), ЛАК-клетки (активированные цитокинами НК-клетки) [4, 16]; (2) другие типы клеток – эндотелиальные, тучные, дендритные клетки, фибробласты, кардиомиоциты, стромальные клетки красного костного мозга, клетки нейроглии, клетки жировой ткани (адипоциты) [4, 41]. Следует отметить, что преимущественными продуцентами данного цитокина служат активированные макрофаги и Т-Лф [26].

Известно две разновидности рецепторов ФНО α : 1-го типа (TNF-R1, p55, CD120a) и 2-го типа (TNF-R2, p75, CD120b). Преобладает TNF-R1, посредством которого ФНО α осуществляет большую часть своих биологических эф-

фектов [18]. Взаимодействие ФНО α с TNF-R1 или TNF-R2 на поверхности клетки-мишени может приводить к разным последствиям.

Во-первых, возможна индукция апоптоза клетки-мишени. Показано, что в цитоплазматической части молекулы рецептора TNF-R1 присутствует «домен гибели» TRADD (TNFR-Associated Death Domen), присутствующий также в составе Fas-рецептора. Домен TRADD передаёт сигнал с TNF-R1 в клетку-мишень. Для запуска программы апоптоза сигнал с данного домена должен поступить на молекулы FADD (Fas-Associated Death Domain) и RIP (Receptor Interacting Protein). Эти белки активируют специфические ферменты каспазы-протеазы FLICE (FADD-Like IL-1 β -Converting protein) и эндонуклеазы (ДНКазы I и II), что приводит к расщеплению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и последующей гибели клетки-мишени [7, 19]. Показано, что связывание ФНО α с мембранным рецептором TNF-R2 клетки-мишени также способно индуцировать её апоптоз [17]. При этом происходит инактивация молекул TRAF2 (TNFR-Associated Factor). Молекулы TRAF2 поддерживают активность белков-ингибиторов апоптоза cIAP (cellular Inhibitor of Apoptosis Proteins) [18].

Во-вторых, возможна обратная ситуация – индукция каскада ферментативных реакций (с участием ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, белка AP-1, протеин-киназы MAPK и других белков), приводящих к активации клетки и блокированию развития апоптоза его ингибиторами Bcl-2 и c-FLIP [19].

Факторы, определяющие ответ клетки на

ФНО α , остаются дискуссионными. Важную роль играет микроокружение клетки. В частности, при ВИЧ-инфекции вирусные белки способствуют ФНО α -опосредованному апоптозу Т-Лф CD4⁺ и CD8⁺ (см. ниже).

Участие в реализации воспалительной реакции

ФНО α синтезируется в очаге острого воспаления Т-Лф и В-Лф, НК-клетками, моноцитами/макрофагами [4, 41]. Он индуцирует активацию нейтрофилов и макрофагов, а также их хемотаксис [31, 39]. В макрофагах под влиянием ФНО α повышается синтез факторов роста (колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов, колониестимулирующего фактора моноцитов), интерферона γ , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-8), простагландинов (PGE2) [12]. Совместно с ИЛ-1 и ИЛ-6 ФНО α индуцирует синтез клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы печени белков острой фазы (таких, как С-реактивный белок, фибриноген, церулоплазмин и др.) [21]. Описанные эффекты ФНО α оказывают защитное действие, так как способствуют фагоцитозу патогенных микроорганизмов активированными нейтрофилами и макрофагами. Кроме того, С-реактивный белок способен связывать и нейтрализовать бактериальные эндотоксины и иммунные комплексы, а также, являясь опсоином, облегчает фагоцитоз бактерий [21].

ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 – вторичные (лейкоцитарные) пирогены. Они с током крови проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с нейронами центра терморегуляции гипоталамуса, что приводит к развитию лихорадки [45].

ФНО α в физиологической концентрации способен повышать проницаемость сосудистой стенки, что способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбозу, формированию геморрагических некрозов [27].

Некоторые авторы приводят данные об участии ФНО α в формировании хронического воспалительного процесса. В частности, продемонстрировано, что в лёгких крысы повышенная концентрация ФНО α вызывает тяжёлый воспалительный процесс с развитием интерстициального фиброза [40]. Инактивация ФНО α предложена в качестве патогенетической терапии больных идиопатическим фиброзом лёгких [22].

Участие в иммунном ответе

ФНО α индуцирует миграцию дендритных клеток, захвативших антигенный материал, в лимфатические узлы и их дальнейшее созревание. В процессе созревания у этих клеток появляются специфические мембранные стимулирующие молекулы CD80/86, которые позволяют им выполнять основную функцию – представлять захваченные антигены в соединении с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС – от англ. Major Histocompatibility

Complex) I или II класса лимфоцитам (Т и В) и инициировать развитие иммунного ответа [21]. ФНО α способен индуцировать активацию и пролиферацию Т-Лф [30].

Кроме того, ФНО α вызывает гибель опухолевых, а также других морфологически изменённых клеток (инфицированных вирусами, паразитами) [8]. Противоопухолевый иммунитет и элиминацию морфологически изменённых клеток обеспечивают клетки иммунной системы, обладающие цитотоксическими свойствами. Показано, что такие клетки (в частности, Т-Лф CD8⁺, НК-клетки и ЛАК-клетки), выполняя свои функции, выделяют ряд цитокинов, в том числе и ФНО α [36]. Механизмы действия ФНО α различны. Во-первых, ФНО α вызывает апоптоз клетки-мишени, связавшись со своими рецепторами на её мембране. Во-вторых, ФНО α вызывает гибель клеток по механизму некроза. В частности, ФНО α индуцирует образование активных форм кислорода, которые вызывают деструкцию мембран и гибель клетки-мишени [37].

В то же время, работы последних лет показывают, что ФНО α способен оказывать и противоположный эффект – индуцировать развитие опухоли, способствовать пролиферации и ангиогенезу [20, 28, 34]. Рецепторы ФНО α экспрессируют клетки рака желудка, печени и поджелудочной железы, колоректального рака, меланомы, карциномы лёгкого и др. [28]. Повышение экспрессии рецепторов ФНО α у опухолевых клеток в большинстве случаев бывает неблагоприятным прогностическим признаком [32]. В связи с этим применение для лечения злокачественных опухолей моноклональных антител против ФНО α и его рецепторов можно считать перспективным направлением [28].

Метаболические эффекты

ФНО α подавляет активность липопротеиновой липазы в клетках жировой ткани (адипоцитах), что приводит к нарушению отложения в них жиров (липогенеза). Этот эффект может способствовать истощению организма – кахексии (ФНО α ранее называли кахексином) [42].

Роль ФНО α в патогенезе ВИЧ-инфекции

Синтез и секреция ФНО α инфицированными Т-Лф CD4⁺, моноцитами и макрофагами повышается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции [11, 13, 23, 24, 44]. Индуцируют синтез ФНО α белки вируса (например, поверхностный гликопротеин gp120) [25].

По мере снижения в плазме крови большого количества Т-Лф CD4⁺ содержание ФНО α увеличивается, что обратно коррелирует с содержанием в плазме вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) [43]. По этой причине повышение концентрации ФНО α в плазме ВИЧ-инфицированных рассматривают в качестве маркера прогрессирования заболевания [16, 38].

ФНО α индуцирует репликацию ВИЧ-1 в

Т-Лф CD4⁺ за счёт их активации. При активации на мембране Т-Лф CD4⁺ повышается экспрессия молекул CXCR4, что способствует проникновению вируса в данные клетки [9]. Далее, используя ядерные факторы транскрипции (в частности, NF-κβ), активность которых повышается, вирус осуществляет свою репликацию [33, 35]. ФНОα, связавшись с TNF-R1, индуцирует репликацию ВИЧ-1 в инфицированных моноцитах и макрофагах [6, 14]. Механизм репликации также связан с активацией данных клеток под влиянием ФНОα [35].

ФНОα после связывания с любым из своих рецепторов вызывает апоптоз неинфицированных Т-Лф CD4⁺, а также CD8⁺ у ВИЧ-инфицированных [5, 11]. Продемонстрировано, что гликопротеин поверхностной оболочки ВИЧ-1 gp120, связываясь с корцептором CXCR4 на поверхности Т-Лф CD8⁺, индуцирует у них повышенную экспрессию рецепторов TNF-R2. Это повышает чувствительность данных клеток к ФНОα-опосредованному апоптозу. Запуск программы апоптоза происходит после контактного взаимодействия CD8⁺ с макрофагами, на мембране которых фиксированы молекулы ФНОα [17]. Кроме того, вирусный gp120 сам способен запускать программированную гибель Т-Лф CD8⁺, связываясь с TNF-R1 на их мембране [18]. Показано, что по сходным механизмам осуществляется ФНОα-опосредованный апоптоз и неинфицированных Т-Лф CD4⁺ [3, 18]. Наши собственные исследования показали, что в присутствии данного цитокина по механизму апоптоза погибают преимущественно неинфицированные Т-Лф CD4⁺, тогда как инфицированные клетки остаются жизнеспособными в культуре [1, 2]. Литературные данные свидетельствуют, что жизнеспособность инфицированных CD4⁺ обеспечивают белки ВИЧ-1. Белок вируса Nef инактивирует внутриклеточный белок-индуктор апоптоза Bax [46]. Вирусный белок Tat повышает в клетке активность белка-ингибитора апоптоза c-FLIP [15]. В то же время, как продемонстрировали наши исследования, в данном процессе участвует и сам ФНОα. Действуя совместно с вирусными белками, он обуславливает оптимальный для жизнедеятельности инфицированных Т-Лф CD4⁺ уровень активации (клетки с вирусной репликацией обладают, в отличие от неинфицированных CD4⁺, минимальной экспрессией активационных маркёров) [1, 2]. Перечисленные особенности препятствуют развитию активационного апоптоза ВИЧ-инфицированных Т-Лф CD4⁺.

Таким образом, можно заключить, что ФНОα играет отрицательную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции. Он способствует дальнейшему инфицированию иммунокомпетентных клеток, а также вирусной репликации. ФНОα индуцирует гибель неинфицированных Т-Лф CD4⁺ и CD8⁺ по механизму апоптоза, что обеспечивает прогрессирование иммунодефицита. ФНОα поддерживает жизнеспособность инфи-

цированных Т-Лф CD4⁺, тем самым способствуя формированию в организме большого резервуара ВИЧ-1. Следовательно, повышение содержания ФНОα в плазме ВИЧ-инфицированных следует рассматривать в качестве маркёра прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дунаев П.Д., Иванкова А.В., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Влияние цитокинов на репликацию ВИЧ-1 и регуляцию апоптоза лимфоцитов при ВИЧ-инфекции *in vitro* // Астрахан. мед. ж. — 2010. — Т. 5, №1 (приложение). — С. 100-102.
2. Дунаев П.Д., Иванкова А.В., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Исследование роли цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфек. и иммуносупрес. — 2010. — Т. 2, №3. — С. 55-57.
3. Accornero P., Radrizzani M., Delia D. et al. Differential susceptibility to HIV-GP 120-sensitized apoptosis in CD4⁺ T-cell clones with different T-helper phenotypes: role of CD95/CD95L interactions // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 558-569.
4. Alfano M., Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection // *Mol. Immunol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 161-182.
5. Badley A.D., Dockrell D., Simpson M. et al. Macrophage-dependent apoptosis of CD4⁺ T-lymphocytes from HIV-infected individuals is mediated by FasL and tumor necrosis factor // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 185. — P. 55-64.
6. Baqui A.A., Jabra-Rizk M.A., Kelley J.I. et al. Enhanced interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha production by LPS stimulated human monocytes isolated from HIV⁺ patients // *Immunopharm. and immunotox.* — 2000. — Vol. 22. — P. 401-421.
7. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1717-1725.
8. Beutler B., Cerami A. Cachectin. More than a tumor necrosis factor // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 379-385.
9. Biswas P., Mantelli B., Delfanti F. et al. TNF-α drives HIV-1 replication in U937 cell clones and upregulates CXCR4 // *Cytokine*. — 2001. — Vol. 13. — P. 55-59.
10. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1975. — Vol. 72. — P. 3666-3670.
11. De Oliveira Pinto L.M., Garcia S., Lecoer H. et al. Increased sensitivity of T lymphocytes to tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1)- and TNFR2-mediated apoptosis in HIV infection: relation to expression of Bcl-2 and active caspase-8 and caspase-3 // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P. 1666-1675.
12. Esparza I., Mönnel D., Ruppel A. et al. Interferon gamma and lymphotoxin or tumor necrosis factor act synergistically to induce macrophage killing of tumor cells and shistosomula of *Shistosoma mansoni* // *J. Exp. Med.* — 1987. — Vol. 166. — P. 589-594.
13. Esser R., Glienke W., Andreesen R. et al. Individual cell analysis of the cytokine repertoire in human immunodeficiency virus-1-infected monocytes/macrophages by a combination of immunocytochemistry and *in situ* hybridization // *Blood*. — 1998. — Vol. 91. — P. 4752-4760.
14. Foli A., Saville M.W., May L.T. et al. Effects of human immunodeficiency virus and colony-stimulating factors on the production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha by monocytes/macrophages // *AIDS Res. and Hum. Retroviruses*. — 1997. — Vol. 13. — P. 829-839.

15. *Gibellini D., Re M.C., Ponti C. et al.* HIV-1 Tat protein concomitantly downregulates apical caspase-10 and up-regulates c-FLIP in lymphoid T cells: a potential molecular mechanism to escape TRAIL cytotoxicity // *J. Cell. Physiol.* – 2005. – Vol. 203. – P. 547–556.
16. *Godfried M.H., van der Poll T., Weverling G.J. et al.* Soluble receptors for TNF as predictors of progression to AIDS in asymptomatic HIV type 1 infection // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 169. – P. 739–745.
17. *Herbein G., Mählkecht U., Batliwalla F. et al.* Apoptosis of CD8⁺ T-cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4 // *Nature.* – 1998. – Vol. 395. – P. 189–194.
18. *Herbein G., Khan K.A.* Is HIV-infection a TNF receptor signaling-driven disease? // *Trends Immunol.* – 2008. – Vol. 2. – P. 61–67.
19. *Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V.* The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation // *Cell.* – 1995. – Vol. 81. – P. 495–504.
20. *Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C.* Radical causes of cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – Vol. 3. – P. 276–285.
21. *Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J.* Immunobiology: the immune system in health and disease. – New York: Garland Publishing, 2001. – 732 p.
22. *Keane M.P., Strieter R.M.* The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease // *Respir. Res.* – 2002. – Vol. 3. – P. 5.
23. *Kedzierska K., Crowe S.M.* Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2001. – Vol. 12. – P. 133–150.
24. *Kedzierska K., Crowe S.M., Turville S., Cunningham A.L.* The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages // *Rev. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 39–56.
25. *Lee C., Tomkowicz B., Freedman B.D., Collman R.G.* HIV-1 gp120-induced TNF- α production by primary human macrophages is mediated by phosphatidylinositol-3 (PI-3) kinase and mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways // *J. Leucoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 1016–1023.
26. *Legler D.F., Micheau O., Doucey M.A. et al.* Recruitment of TNF receptor 1 to lipid rafts is essential for TNF α -mediated NF- κ B activation // *Immunity.* – 2003. – Vol. 18. – P. 655–664.
27. *Lin W.J., Yeh W.C.* Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock // *Shock.* – 2005. – Vol. 24. – P. 206–209.
28. *Lin W.-W., Karin M.* A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1175–1183.
29. *Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J.* The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 487–501.
30. *McDermott M.F.* TNF and TNFR biology in health and disease // *Cell. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 47. – P. 619–635.
31. *Ming W.J., Bersani L., Mantovani A.* Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 1469–1474.
32. *Mocellin S., Rossi C.R., Pilati P., Nitti D.* Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol. 16. – P. 35–53.
33. *Mucoz-Fernández M.A., Navarro J., Garcia A. et al.* Replication of human immunodeficiency virus-1 in primary human T cells is dependent on the autocrine secretion of tumor necrosis factor though the control of nuclear factor-kappa B activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100. – P. 838–845.
34. *Nabors L.B., Suswan E., Huang Y. et al.* Tumor necrosis factor alpha induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells: a role for RNA stabilization and HuR // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 4181–4187.
35. *Naif H., Ho-Shon M., Chang J., Cunningham A.L.* Molecular mechanisms of IL-4 effect on HIV expression in promonocytic cell lines and primary human monocyte // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56. – P. 335–339.
36. *Prévost-Blondel A., Roth E., Rosenthal F.M., Pircher H.* Crucial role of TNF-alpha in CD8 T cell-mediated elimination of 3LL-A9 Lewis lung carcinoma cells *in vivo* // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 3645–3651.
37. *Rampart M., De Smet W., Fiers W., Herman A.G.* Inflammatory properties of recombinant tumor necrosis factor in rabbit skin *in vivo* // *J. Exp. Med.* – 1989. – Vol. 169. – P. 2227–2232.
38. *Rizzardi G.P., Marriott J.B., Cookson S. et al.* Tumour necrosis factor (TNF) and TNF-related molecules in HIV-1+ individuals: relationship with *in vitro* Th1/Th2-type response // *Clin. and Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 114. – P. 61–65.
39. *Sedgwick J.D., Riminton D.S., Cyster J.G., Kurner H.* Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement // *Immunol. Today.* – 2000. – Vol. 21. – P. 110–113.
40. *Sime P.J., Marr R.A., Gaudie D. et al.* Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153. – P. 825–832.
41. *Spriggs D.R., Deutsch S., Kufe D.W.* Genomic structure, induction, and production of TNF-alpha // *Immunol. Ser.* – 1992. – Vol. 56. – P. 3–34.
42. *Torti F.M., Dieckmann B., Beutler B. et al.* A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an *in vitro* model of cachexia // *Science.* – 1985. – Vol. 229. – P. 867–869.
43. *Valdez H., Lederman M.* Cytokines and cytokine therapies in HIV infection // *AIDS Clin. Rev.* – 1997–1998. – P. 187–228.
44. *Vyakarnam A., McKeating J., Meager A., Beverley P.C.* Tumour necrosis factors (alfa, beta) induced by HIV-1 in peripheral blood mononuclear cells potentiate virus replication // *AIDS.* – 1990. – Vol. 4. – P. 21–27.
45. *Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P.* Tumor necrosis factor signaling // *H. Wajant // Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10. – P. 45–65.
46. *Wolf D., Witte V., Laffert B. et al.* HIV-1 Nef associated PAK and PI3-kinases stimulate Akt-independent Bad-phosphorylation to induce anti-apoptotic signals // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1217–1224.