УДК 616.98: 578.828: 615.371/.372

**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.**

*Черникова Л.И., Коваленко Н.И.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова****: вакцинопрофилактика, генно-инженерные вакцины, векторные вакцины, ВИЧ-инфекция.*

ВИЧ-инфекция остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения: уже более 39000000 человек в мире умерли от болезней, которые развиваются на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита. В среднем каждый год умирает более полутора миллиона больных. По состоянию на конец 2013 году в мире находилось около 35 (33,2-37,2) миллионов человек с ВИЧ-инфекцией, причем 2,1 (1,9-2,4) миллиона человек были инфицированы только в течение 2013 [ 1].

Сегодня существуют несколько десятков препаратов, которые позволяют замедлять размножение вируса. Также созданы и экспериментальные версии вакцин от ВИЧ, которые находятся на разных стадиях разработки. Однако способов полноценной защиты от вируса пока не существует.

Несмотря на то, что достигнуты значительные успехи в лечении ВИЧ-инфекции, снижение ее уровня в одних регионах перекрывается его ростом в других. Так, на каждых двух пациентов, получающих антиретровирусную терапию, приходится пять новых ВИЧ-инфицированных [2].

После экспериментального подтверждения возможности индукции иммунного ответа против ВИЧ вакцинными препаратами активизировались фундаментальные и экспериментальные исследования анти-ВИЧ вакцин. При создании эффективных вакцин ученым предстоит решить ряд проблем. Прежде всего, вирус может передаваться как в виде свободных вирусных частиц, так и внутри инфицированных клеток. Поэтому вакцина должна стимулировать различные механизмы иммунной защиты, как гуморальный, так и клеточный иммунитет.

Другая проблема - это многообразие типов и подтипов ВИЧ. Как известно, вирус способен быстро мутировать, что в свою очередь существенно затрудняет адаптацию к нему иммунной системы человека. Склонность к множественным мутаций усложняет и поиск эффективной вакцины против вируса. Эффект одновременной защиты от нескольких типов вируса был доказан на обезьянах с помощью вакцины на основе вируса иммунодефицита обезьян [3].

ВИЧ повреждает и саму иммунную систему, быстро и эффективно создает резервуар для генетического материала вируса, который может сохраняться в организме человека годами. Кроме того, результаты исследований показали, что естественная иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию являются неадекватными, то есть она является специфической, но не является проективной: при наличии специфических антител и Т-лимфоцитов элиминации вируса из организма человека не происходит [4, 5]. Таким образом, эффективная вакцина против ВИЧ должна вызывать протективное иммунный ответ.

Испытания вакцин от ВИЧ проходят в США, Канаде, России, Нидерландах, Таиланде, Японии и других странах. Нужно отметить, что исследовательские группы ученых берут за основу различные механизмы борьбы с вирусом иммунодефицита. Так, в некоторых лабораториях создается вакцина, направленная на получение антител к специфическим вирусных белков gp41 и gp120, с помощью которых вирус крепится и проникает в клетку. Другой подход к решению проблемы состоит в стимуляции выработки организмом клеток, способных уничтожать инфицированные клетки, то есть провоцировать в организме устойчивую клеточный иммунный ответ.

В последнее время было много заявок на создание различных вакцин для защиты от ВИЧ-инфекции. Эти вакцины находятся на разных стадиях разработки. Так, например, американской компанией VaxGen была создана вакцина AIDSVAX, содержащая полученные генно-инженерным методом белки оболочки ВИЧ gp120. Вакцина ALVAC-HIV, разработанная французской фармацевтической компанией Sanofi-Pasteur, представляет собой ослабленный вакцинный штамм вируса оспы канареек, в геном которого встроены три гена ВИЧ, кодирующих его поверхностный gp120, внутренний и регуляторный белки. Результаты клинических исследований RV144 на добровольцах, которые принадлежали к группе повышенного риска, проведенных в Таиланде, показали 30% эффективность комбинированной иммунизации обеими вакцинами [6]. Причем первый компонент этой вакцины, ALVAC, направленный на формирование ответа в клеточном звене иммунитета человека, а второй компонент, AIDSVAX - в гуморальной. Новые исследования вакцины будут проведены в Африке. Для этого она будет модифицирована за счет белков под доминирующий в Африке подтип С вместо направленности на подтипы А / Е как в предыдущей вакцине, что исследовалась в Таиланде.

Идеальная вакцина против ВИЧ, по мнению ученых, должно стимулировать продукцию достаточного количества антител к белку вируса gp120, которые будут способны проникать через оболочку полисахаридов, защищающих gp120, или разрушать их, и иметь высокое сродство к аминокислотных последовательностей в виде петли V1 gp120, так и петли V2 [7]. Антитела с такими параметрами известны как нейтрализующие антитела широкого спектра действия [8].

Экспериментальная вакцина RV144 в исследованиях в Таиланде продемонстрировала лишь частичную соответствие данному идеалу. В клинических исследованиях было продемонстрировано средний уровень эффективности комплексной кандидатных вакцины ALVAC / AIDSVAX, однако она не индуцировала ни образования нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ, ни широкореактивних ВИЧ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов [6]. Эти данные указывают на то, что протективный эффект исследованной вакцины может быть опосредованный в том числе и механизмами, не связанными с нейтрализацией ВИЧ, а именно: антитело-зависимой клеточно-опосредованная цитотоксичность антитело-зависимым клеточно-опосредованным подавлением вируса или другими вариантами иммунного ответа [6]. Исследователи считают, что модификация ALVAC / AIDSVAX позволит направить иммунный ответ в нужном направлении.

Для большинства вирусных инфекций появление антител, в частности нейтрализующих, значительно коррелирует с элиминацией вируса и последующей защитой от повторного инфекции. Таким образом, индукция нейтрализующих антител является золотым стандартом вакцинного защиты от инфекций. Такая задача ставится и при разработке вакцин против ВИЧ-инфекции. Пассивный перенес смеси нескольких нейтрализующих антител широкого спектра приводило к полной защиты от инфекции SIV на модели на обезьянах [9].

У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов в ранний период вирусной инфекции нейтрализующие антитела направлены против различных вариабельных участков gp120. Вследствие высокой вариабельности аминокислотных последовательностей данных участков молекулы gp120 ВИЧ избегает антительного ответа путем быстрого формирования соответствующих мутаций. Поэтому у большинства пациентов образуются антитела, которые распознают штамм, который циркулирует в их организме, но слабо нейтрализуют штаммы ВИЧ, выделенные от других пациентов. Напротив, антитела, которые нейтрализуют широкий спектр штаммов вируса, направленные против висококонсервативних участков белков оболочки ВИЧ, которые необходимы для проникновения вируса в клетку хозяина. К сожалению, эти участки частично погружены в вирусную оболочку и недоступны для распознавания иммунной системой. По этой причине антитела широкого спектра действия редко встречаются в сыворотке крови у пациентов в острый период инфекции. Обычно они проявляются как минимум через 1-2 года после инфицирования, то есть после установки персистирующей инфекции [10].

Так как при естественном развитии ВИЧ-специфического иммунного ответа не происходит быстрого образования нейтрализующих антител широкого спектра, индукция образования таких антител является ключевой проблемой [11]. Анти-ВИЧ вакцины, которые были бы способны индуцировать продукцию нейтрализующих антител широкого спектра до или сразу после контакта с ВИЧ, могут быть высокоэффективными.

Между тем, использование потенциала нейтрализующих антител широкого спектра действия для создания вакцины до сих пор было ограничено из-за недостаточной информации по их генезиса в организме, понимание причин их универсальности, а также представлений о сложности их молекулярной структуры, механизма взаимодействия с вирусом и удаленности нейтрализующего эффекта.

Вакцины, которые содержат только ДНК, не имеют достаточно мощных иммуногенных свойств, однако оказалось, что ДНК-вакцина усиливает иммуногенность вирусных векторов. Это позволило разработать методику комбинированной вакцинации, когда сначала вводят ДНК-вакцину (формирование первичного иммунного ответа), а затем вводят вирусные векторы (бустирування иммунного ответа).

Существуют и более успешные проекты. Группа авторов из Duke University School of Medicine (Северная Каролина) обнаружила в крови африканского донора уже через 136 суток после инфицирования штаммом ВИЧ-1 зрелое антитело широкого спектра действия, которое назвали CH103, и которое нейтрализовало около 55% вирусных частей. Спектр действия CH103 оказался более узким, чем в других подобных антител, однако его структура и механизм взаимодействия с gp120 был значительно проще. То есть, существует возможность искусственного стимулирования выработки организмом подобных антител. Авторам удалось выделить клетки-предшественники В-лимфоцитов, которые синтезируют данный вид антител. Было установлено, что стимуляция выработки таких антител и следующий спектр их действия обусловлены многообразием подтипов вируса, присутствующие в крови на тот момент, и которые начинают связываться этими антителами сразу после их образования, то есть на самом раннем этапе ВИЧ-инфекции [12] .

Дальнейшие исследования вакцины RV144 показали, что низкая эффективность вакцины прямо коррелирует с концентрациями иммуноглобулинов класса А и обратно пропорциональна концентрации иммуноглобулинов класса G. Была выдвинута гипотеза о способности Ig A конкурентным способом ослаблять иммунный ответ, опосредованную через Ig G. Исследование показали, что сывороточные мономеры Ig A, изолированные от пациентов, которые не показали протективный эффект вакцины, подавляли способность натуральных киллеров уничтожать инфицированные вирусом CD4 + клетки, «покрытые» индуцированными вакциной иммуноглобулинами G. Способность специфических антител Ig А до оболочки ВИЧ модулировать поствакцинальный иммунитет из-за подавления эффекторной функции антитело-зависимой клеточно опосредованный цитотоксичности оказалась еще одним важным шагом на пути понимания принципов, которые могут стать фундаментом для создания эффективной вакцины против ВИЧ [13].

Другая международная группа исследователей связала эффективность вакцины RV144 с антителами к вариабельных участков ВИЧ, а вовсе не к консервативным, на которые традиционно обострялась внимание [14]. Понимание механизмов действия исследованной вакцины в сочетании с недавним открытием нейтрализующих антител способно кардинально изменить подходы, которые используются сегодня по созданию профилактических и лечебных вакцин против ВИЧ-инфекции.

Группа ученых из Oregon Health & Science University сообщила об успешном использовании разработанной ими вакцины, которая состоит из модифицированного цитомегаловируса обезьян, в геном которого встроены гены высокопатогенного штамма SIV. Результаты исследований показали, что вакцина помогла полностью избавиться от вируса у половины подопытных макак-резусов [15].

Первая вакцина на базе генно-инженерного вируса иммунодефицита человека (SAV001), разработанная компаниями Western University (Канада) и Sumagen Canada, успешно прошла I фазу клинических исследований в период с мартом 2012 года по август 2013 года. В ходе исследований было выяснено, что антитела против антигена ВИЧ p24 выросли в 64 раза, а антитела против антигена gp120 - в 8 раз. Антитела к gp120 представляют собой так называемые нейтрализующие антитела широкого спектра действия, с которыми связывают потенциальную возможность иммунного контроля ВИЧ-инфекции. Сейчас исследователи готовятся ко II и ИИИ фаз исследований [16].

В период с 2008 года по 2012 год прошли I фазу клинических исследований вакцины «КомбиВИЧвак» ГНЦ «Вектор», «ВИЧРЕПОЛ» Института иммунологии ФМБА России, «ДНК-4» НИИ особо чистых препаратов и Санкт-Петербургского биомедицинского центра. В ходе исследований вакцины вызвали как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, и показали хорошую переносимость. Вторая фаза клинических исследований заключается в изучении эффективности и безопасности применения препарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией [17].

Обобщающие вышеизложенное, можно сделать вывод, что использование традиционных методик разработки вакцин практически неприменимо в случае с ВИЧ по ряду причин: действие классических вакцин чаще напоминает по сути естественный иммунитет, который остается у человека после выздоровления, которого при ВИЧ-инфекции не наступает; наиболее эффективные вакцины содержат убитый или ослабленный живой вирус, но убитый ВИЧ не вызывает иммунного ответа, а живой не используется из соображений безопасности. Высокая изменчивость, различные антигенные типы и подтипы, длительный латентный период, персистенция в инфицированных клетках в форме провируса создают серьезные проблемы в создании вакцин.

Значительная часть современных исследований направлена ​​на изучение пространственной структуры эпитопов белков оболочки ВИЧ, особенно сайтов связывания нейтрализующих антител широкого спектра действия, и конструирование вакцин, которые эффективно представляли бы эти эпитопы иммунной системе в их естественной конформации. Такая вакцина сможет индуцировать выработку нейтрализующих антител широкого спектра действия и, тем самым, обеспечить эффективную защиту от ВИЧ-инфекции [18]. Однако, все нейтрализующие антитела широкого спектра действия появляются только после нескольких лет хронической инфекции. Предполагается, что такие структурные особенности формируются в результате комплексного эволюционного процесса, так называемой соматической гипермутация, которая со временем приводит к генерации В-лимфоцитов, продуцирующих высокоавидные ВИЧ-специфические антитела [4]. В настоящее время идет интенсивное изучение этапов эволюционного процесса с целью выяснения, каким образом происходит развитие В-лимфоцитов для продукции нейтрализующих антител широкого спектра, и создание новых вакцин, которые могли бы ускорить этот процесс. Такие вакцины имеют индуцировать иммунный ответ, который будет лучше естественную и предотвратит ВИЧ-инфекции или элиминации ВИЧ из организма человека, то есть будет протективной.

Таким образом, результаты исследований открывают путь к потенциальной разработки «двунаправленных» вакцин и создание иммуногенов, которые способны индуцировать антитела с широкой нейтрализующей действием и эффективный клеточный иммунитет. Важной задачей разработчиков анти-ВИЧ вакцин является конструирование препаратов, которые индуцировали протективное иммунный ответ. Использование новых методов исследований по изучению нейтрализующих антител широкого спектра действия поможет разработать вакцины, которые могли индуцировать образование таких антител.

**Литература:**

1. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 360. Режим доступу: <http://www.who.int/himediacentre/factsheets/fs360/ru/>
2. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2009. UNAIDS. Режим доступу: [www.unaids.org/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArcive/2009/default.asp](http://www.unaids.org/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArcive/2009/default.asp)
3. [Klein](http://www.nature.com/nature/journal/v492/n7427/full/nature11604.html#auth-1) F. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice / [F. Klein](http://www.nature.com/nature/journal/v492/n7427/full/nature11604.html#auth-1), [A. Halper-Stromberg](http://www.nature.com/nature/journal/v492/n7427/full/nature11604.html#auth-2), [J.A. Horwitz](http://www.nature.com/nature/journal/v492/n7427/full/nature11604.html#auth-3) [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 492. – P. 118-122.
4. Johson M.I. HIV vaccine development – improving on natural immunity / M.I. Johson, A.S. Fauci // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 873-875.
5. Хаитов Р.М. Клинические испытания первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины / Р.М. Хаитов, А.В. Решетников, И.Г. Сидорович. – М., 2009. – 656.
6. Rerks-Ngarm S. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan [et at.] // N.Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2209-2220.
7. [O'Connell R.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=O'Connell%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033301). HIV vaccine efficacy and immune correlates of risk / [R.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=O'Connell%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033301).O'Connell, J.L. [Excler](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Excler%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033301) // [Curr. HIV Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033301##) – 2013. Vol. 11, № 6. – P. 450-63.
8. Kwong P.D. Mining the B Cell Repertoire for Broadly Neutralizing Monoclonal Antibodies to HIV-1 / P.D. Kwong, J.R. Mascola, G.J. Nabel // Host Cell and Microbе. – 2009. – [Vol. 6, Issue 4](http://www.cell.com/cell-host-microbe/issue?pii=S1931-3128%2809%29X0011-9). – P. 292–294.
9. Walker B.D. Toward an AIDS vaccine / B.D. Walker, D.R. Burton // Science. – 2008. – Vol. 320. – P. 760-764.
10. Mikell I. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1 / I. Mikell, D.N. Sather, Kalams [et al.] // PLoS Pathol. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P.e1001251.
11. Гудима Г.О. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДА. Часть 1. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины и антиретровирусная терапия / О.Г. Гудима, И.Г.Сидорович, Э.В.Карамов, Р.М.Хаитов // Иммунология. – 2013. – № 1. – С. 4-9.
12. [Hua-Xin Liao](http://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12053.html#auth-1). Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus / [Hua-Xin Liao](http://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12053.html#auth-1), [Rebecca Lynch](http://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12053.html#auth-2), [Tongqing Zhou](http://www.nature.com/nature/journal/v496/n7446/full/nature12053.html#auth-3) [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 496. – P. 469–476.
13. [Tomaras G.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tomaras%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661056). Vaccine-induced plasma IgA specific for the C1 region of the HIV-1 envelope blocks binding and effector function of IgG / G.D. [Tomaras](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tomaras%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661056), G. [Ferrari](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ferrari%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661056), X. [Shen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661056) // [Proc. Nat. Acad. Sci. USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%E2%80%A2%09Tomaras+GD%2C+Ferrari+G%2C+Shen+X+et+al.+Vaccine-induced+plasma+IgA+specific+for+the+C1+region+of+the+HIV-1+envelope+blocks+binding+and+effector+function+of+IgG.+Proc+Natl+Acad+Sci+USA.+2013+May+9.) – 2013. – Vol. 110, № 22. – P. 9019-9024.
14. Durham, N.C. New insights into HIV vaccine protection will improve drug development / N.C. Durham // [Immunity.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313589##) – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 176-186.
15. [Hansen](http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7469/full/nature12519.html#auth-1) S.G. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection / [S.G. Hansen](http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7469/full/nature12519.html#auth-1), [M.Piatak Jr](http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7469/full/nature12519.html#auth-2), [A.B. Ventura](http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7469/full/nature12519.html#auth-3), [C.M. Hughes](http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7469/full/nature12519.html#auth-4). // Nature. – 2013. – Vol. 502. – P. 100–104.
16. [J. Winders](http://news.westernu.ca/author/jwinders/). HIV vaccine produces no adverse effects in trials. – 03.09.2013. Режим доступу:<http://news.westernu.ca/2013/09/hiv-vaccine-produces-no-adverse-effects-in-trials/?share=facebook> http://news.westernu.ca/2013/09/hiv-vaccine-produces-no-adverse-effects-in-trials/.
17. 30 лет спустя: в России тестируют вакцину против ВИЧ. Режим доступу: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/10/15/436hiv/>.
18. O”Neol R. Rilpivirine and complera: new first-line treatment options / R.O”Neol // BETA. – Vol. 23, № 4. – P. 14-18.

**ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІІ.**

*Чернікова Л.І., Коваленко Н.І.*

*Харьковский національний медичний університет*

У статті представлений огляд літератури з дослідження різних груп вакцинних препаратів для профілактики ВІЛ-інфекції. Розглядаються проблеми індукції штучної імунної відповіді проти ВІЛ, пов'язані з особливостями його будови та життєвого циклу, а також формами імунного реагування на різних стадіях репродукції вірусу. Обговорюються результати випробувань генно-інженерних та векторних вакцин, їх можливий механізм дії та ефективність протективного імунітету, обумовленого дією нейтралізуючих антитіл широкого спектру дії.

Ключові слова: вакцинопрофілактика, генно-інженерні вакцини, векторні вакцини, ВІЛ-інфекція.

**PROBLEMS AND PROSPECTS OF VACCINAL PROPHYLAXIS OF HIV INFECTION**

*Chernikova L.I., Kovalenko N.I*.

*Kharkiv National Medical University*

The article presents a review of the literature on the study of different groups of vaccines to prevent HIV infection. The problems of induction of an artificial immune response against HIV related features of its structure and life cycle, as well as forms of immune response at different stages of virus reproduction are considered. The results of tests of genetic engineering and vector vaccines and their possible mechanism of action and efficacy of protective immunity due to the action of broadly neutralizing antibodies are discussed.

Keywords: vaccinal prophylaxis, genetic engineering vaccine vaccines, vector vaccines, HIV infection.