

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 579.61:616-093/-098:615.371/.372:578.828

*Н.І. Коваленко, Л.І. Чернікова**Харківський національний медичний університет***СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ВАКЦИН ПРОТИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

Проведено аналіз літератури щодо перспектив використання різних типів вакцин для профілактики ВІЛ-інфекції. Висвітлюються питання вивчення і розроблення імуногенів, здатних індукувати різні ланки імунної відповіді й формувати протективний імунітет. Розглянуто результати досліджень, спрямованих на вивчення просторової структури епітопів білків оболонки ВІЛ і конструювання вакцин, які ефективно представляли б ці епітопи імунній системі. Проаналізовано дані дослідження векторних і генно-інженерних вакцин, вивчено механізм їх дії, насамперед внаслідок індукції нейтралізуючих антитіл широкого спектра.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, векторні вакцини, генно-інженерні вакцини, нейтралізуючі антитіла широкого спектра.

ВІЛ-інфекція залишається однією з основних глобальних проблем охорони здоров'я: вже більше 39 млн людей у світі померли від хвороб, які розвиваються на фоні синдрому набутого імунodefіциту. В середньому кожен рік помирає більш ніж 1,5 млн хворих. За станом на кінець 2014 р. у світі налічувалось близько 36,9 (34,3–41,4) млн осіб з ВІЛ-інфекцією, причому 2 (1,9–2,2) млн осіб були інфіковані тільки протягом 2014 р. [1].

Сьогодні існують декілька десятків препаратів, які уповільнюють розмноження вірусу. Також створені й експериментальні версії вакцин від ВІЛ, які проходять різні стадії випробування. Однак способів повноцінного захисту від вірусу поки не існує.

Незважаючи на те, що в лікуванні ВІЛ-інфекції досягнуто значних успіхів, зниження її рівня в одних регіонах перебивається його зростанням в інших. Так, на кожних двох пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, припадає п'ять нових ВІЛ-інфікованих [2].

Після експериментального підтвердження можливості індукції імунної відповіді проти ВІЛ вакцинними препаратами активізувалися фундаментальні та експериментальні дослідження антиВІЛвакцин. При створенні ефективних вакцин вченим нале-

жить вирішити низку проблем. Насамперед вірус може передаватися як у вигляді вільних вірусних частинок, так і всередині інфікованих клітин. Тому вакцина повинна стимулювати різні механізми імунного захисту, як гуморальну, так і клітинну ланку імунітету.

Інша проблема – це різноманіття типів і підтипів ВІЛ, що пов'язано зі здатністю вірусу швидко мутувати, у зв'язку з чим імунна система не встигає до них адаптуватися [3]. Розвиток множинних мутацій є значною перешкодою для створення ефективних вакцин проти вірусу. Ефект одночасного захисту від кількох типів вірусу був доведений на мавпах за допомогою вакцини на основі вірусу імунodefіциту мавп [4–6].

ВІЛ пошкоджує і саму імунну систему, швидко і ефективно створює резервуар для генетичного матеріалу вірусу, який може зберігатися в організмі людини роками. Крім того, результати досліджень показали, що природна імунна відповідь на ВІЛ-інфекцію є неадекватною, тобто вона є специфічною, але не є проєктивною: при наявності специфічних антитіл і Т-лімфоцитів елімінації вірусу із організму людини не відбувається [7, 8]. У той же час ефективна вакцина проти ВІЛ повинна викликати протективну імунну відповідь.

© Н.І. Коваленко, Л.І. Чернікова, 2016

Випробування вакцин від ВІЛ проходять в Канаді, США, Нідерландах, Японії, Росії, Таїланді та інших країнах. Потрібно відзначити, що вченими досліджуються різні механізми протидії вірусу імунодефіциту. Насамперед розробляються вакцини, які індукують антитіла до специфічних вірусних білків gp41 і gp120, які беруть участь у адгезії і проникненні вірусу в клітину. З іншого боку, можна стимулювати імунну систему на вироблення імунних клітин, які будуть знищувати інфіковані вірусом клітини.

Останнім часом було багато заявок на розробку різних вакцин для профілактики ВІЛ-інфекції, які зараз проходять різні стадії дослідження. Так, наприклад, американською компанією VaxGen була створена вакцина AIDSVAX, яка містить отримані генно-інженерним методом білки оболонки ВІЛ gp120. Вакцина ALVAC-HIV, розроблена французькою фармацевтичною компанією Sanofi-Pasteur, містить ослаблений штам вірусу віспи канарок, в геном якого інтегровані три гени ВІЛ, що кодують його білки: внутрішній, регуляторний і поверхневий gp120. Результати клінічних досліджень RV144 на добровольцях, які належали до групи підвищеного ризику, проведених в Таїланді, показали 30%-ву ефективність комбінованої імунізації обома вакцинами [9]. Причому перший компонент цієї вакцини – ALVAC, спрямований на формування відповіді в клітинній ланці імунітету людини, а другий – AIDSVAX, – у гуморальній. Нові дослідження вакцини будуть проведені в Африці. Для цього вакцина буде модифікована за рахунок білків під домінуючий в Африці підтип С замість спрямованості на підтипи А/Е, як у попередній вакцині, що досліджувалась у Таїланді.

Ідеальна вакцина проти ВІЛ, на думку вчених, має стимулювати продукцію достатньої кількості антитіл до білка вірусу gp120, що будуть здатні проникати через оболонку полісахаридів, які захищають gp120, або руйнувати їх, і мати високу спорідненість до амінокислотних послідовностей як петлі V1 gp120, так і петлі V2 [10, 11]. Антитіла з такими параметрами відомі як нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії. Нещодавно були відкриті ще три нові основні мішені на шипах оболонки ВІЛ для таких антитіл (sites of vulnerability), а саме ділянка зв'язування рецептора CD4, ділянка в основі петлі V3 і на білку оболонки gp41 [12].

Експериментальна вакцина RV144 в дослідженнях у Таїланді продемонструвала лише часткову відповідність даному ідеалу. В клінічних дослідженнях було продемонстровано середній рівень ефективності комплексної кандидатної вакцини ALVAC/AIDSVAX, проте вона не індукувала ні утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра до ВІЛ, ні широкореактивних ВІЛ-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів [10]. Ці дані вказують на те, що протективний ефект дослідженої вакцини може бути опосередкований в тому числі й механізмами, не пов'язаними з нейтралізацією ВІЛ, а саме антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю, антитілозалежним клітинно-опосередкованим пригніченням вірусу або іншими варіантами імунної відповіді [13]. Дослідники вважають, що модифікація ALVAC/AIDSVAX дозволить спрямувати імунну відповідь у потрібному напрямку.

Для більшості вірусних інфекцій поява антитіл, зокрема нейтралізуючих, тісно корелює з елімінацією вірусу і наступним захистом від повторної інфекції. Таким чином, індукція нейтралізуючих антитіл є золотим стандартом вакцинного захисту від інфекцій. Таке завдання ставиться і при розробці вакцин проти ВІЛ-інфекції. Пасивний переніс суміші декількох нейтралізуючих антитіл широкого спектра призводив до повного захисту від інфекції SIV на моделі на мавпах [14].

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів у ранній період вірусної інфекції нейтралізуючі антитіла направлені проти різних варіабельних ділянок gp120. Внаслідок високої варіабельності амінокислотних послідовностей даних ділянок молекули gp120 ВІЛ уникає антитільної відповіді шляхом швидкого формування відповідних мутацій. Тому в більшості пацієнтів утворюються антитіла, які розпізнають штаб, що циркулює в їх організмі, але слабо нейтралізують штаби ВІЛ, виділені від інших пацієнтів [15, 16]. Напроти, антитіла, які нейтралізують широкий спектр штамів вірусу, спрямовані проти висококонсервативних ділянок білків оболонки ВІЛ, які необхідні для проникнення вірусу в клітину хазяїна. На жаль, ці ділянки частково занурені у вірусну оболонку і недоступні для розпізнавання імунною системою. З цієї причини антитіла широкого спектра дії рідко зустрічаються в сироватці крові у пацієнтів у гострий період інфекції. Звичайно вони вияв-

ляються як мінімум через 1–2 роки після інфікування, тобто після встановлення персистоючої інфекції. У 10–30 % інфікованих через 2–4 роки з'являються антитіла, що здатні нейтралізувати різноманітні вірусні ізоляти [15, 17, 18]. Введення такої сироватки інфікованих людей шимпанзе захищало їх від ВІЛ-1 [19].

Оскільки у разі природного розвитку специфічної імунної відповіді до ВІЛ не відбувається швидкого утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра, індукція утворення таких антитіл є ключовою проблемою [20]. АнтиВІЛвакцини, які були б здатні індукувати продукцію нейтралізуючих антитіл широкого спектра до або відразу після контакту з ВІЛ, можуть бути високоефективними.

Недостатнє використання потенціалу нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії при розробці вакцин було пов'язане з наявністю нерозв'язаних питань щодо їх продукції в організмі, механізму дії, а також розуміння особливостей їх молекулярної структури та взаємодії з ВІЛ.

Вакцини, які містять тільки ДНК, не мають достатньо потужних імуногенних властивостей, однак виявилось, що ДНК-вакцина посилює імуногенність вірусних векторів. Це дозволило розробити методику комбінованої вакцинації, коли спочатку вводять ДНК-вакцину (формування первинної імунної відповіді), а потім вірусні вектори (бустування імунної відповіді).

Існують повідомлення і про більш успішні результати. Група дослідників із Duke University School of Medicine (Північна Кароліна) виявила у крові африканського донора зріле антитіло широкого спектра дії вже через 136 днів після інфікування ВІЛ-1, яке назвали CN103 і яке нейтралізувало близько 55 % вірусних частинок. Тобто існує можливість штучного стимулювання вироблення організмом подібних антитіл. Дослідникам вдалося виділити клітини-попередники В-лімфоцитів, які синтезують даний вид антитіл. Було встановлено, що стимуляція вироблення таких антитіл і наступний спектр їх дії обумовлені різноманіттям підтипів вірусу, що присутні у крові на той момент і які починають зв'язуватися цими антитілами одразу після їх утворення, тобто на самому ранньому етапі ВІЛ-інфекції [21].

Подальші дослідження показали, що низька ефективність вакцини RV144 прямо корелює з концентраціями імуноглобулінів

класу А і обернено пропорційна концентрації імуноглобулінів класу G. Була висунута гіпотеза про здатність IgA конкурентним способом послаблювати імунну відповідь, опосередковану через IgG. Дослідження продемонстрували, що сироваткові мономерні IgA, ізольовані від пацієнтів, які не показали протективного ефекту вакцини, пригнічували здатність натуральних кілерів знищувати інфіковані вірусом CD4⁺-клітини, «вкриті» індукованими вакциною імуноглобулінами G. Здатність специфічних антитіл IgA до оболонки ВІЛ модулювати поствакцинальний імунітет через пригнічення ефекторної функції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності виявилася ще одним важливим кроком на шляху розуміння принципів, які можуть стати фундаментом для створення ефективної вакцини проти ВІЛ [10, 11, 22].

Розуміння механізмів дії вакцини в поєднанні з відкриттям нейтралізуючих антитіл здатне кардинально змінити підходи, які використовуються сьогодні для створення профілактичних і лікувальних вакцин проти ВІЛ-інфекції.

Група вчених з Oregon Health & Science University провела успішне дослідження розробленої ними вакцини, яка складається з модифікованого цитомегаловірусу мавп, у геном якого вбудовані гени високопатогенного штаму SIV. Результати досліджень показали, що вакцина допомогла повністю позбутися вірусу у половини піддослідних макак-резусів [23]. На думку авторів, вакцина мобілізувала ефекторні Т-клітини пам'яті, які руйнували уражені вірусом клітини.

Перша вакцина на основі генно-інженерного вірусу імунодефіциту людини (SAV001), розроблена компаніями Western University (Канада) і Sumagen Canada, успішно пройшла I фазу клінічних досліджень в період з березня 2012 до серпня 2013 р. У ході дослідження було з'ясовано, що антитіла проти антигену вірусу p24 зросли у 64 рази, а антитіла проти антигену gp120 – у 8 разів. Антитіла до антигену gp120 представляють собою нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії, за допомогою яких імунна система буде здатна боротися з ВІЛ-інфекцією. Наразі дослідники готуються до II і III фаз досліджень [24].

У період з 2008 до 2012 р. пройшли I фазу клінічних досліджень вакцини «Комбi-ВІЧвак» ДНЦ «Вектор», «ВІЧРЕПОЛ» Інституту імунології ФМБА Росії, «ДНК-4» НДІ

особливо чистих препаратів та Санкт-Петербурзького біомедичного центру. В ході досліджень вакцини викликали як гуморальну, так і клітинну імунну відповідь і показали добру переносимість. II фаза клінічних досліджень полягала у вивченні ефективності і безпеки використання препарату у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [25].

Узагальнюючи викладене, можна зробити висновок, що традиційні методи створення вакцин практично непридатні для ВІЛ-інфекції з ряду причин: механізм дії класичних вакцин здебільшого нагадує природний імунітет, який залишається у людини після хвороби, але якого ВІЛ-інфекція не індукує; найбільш імуногенні вакцини містять послаблений живий або вбитий вірус, але інактивованій ВІЛ не індукує імунної відповіді, а живий не використовується з міркувань безпеки. Висока мінливість, різноманітні антигенні типи і підтипи, тривалий латентний період, персистенція в інфікованих клітинах у формі провірусу створюють серйозні проблеми у розробці вакцин.

Значна частина сучасних досліджень спрямована на вивчення просторової структури епітопів білків оболонки ВІЛ, особливо сайтів зв'язування нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії, і конструювання вакцин, які ефективно представляли б ці епітопи імунній системі в їх природній конформації [26]. Така вакцина зможе індукувати вироблення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії і, тим самим, забезпечити ефективний захист від ВІЛ-інфекції [27, 28]. Проте всі нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії з'являються тільки після кількох років хронічної інфекції. Передбачається, що такі структурні особливості формуються в результаті комплексного еволюційного процесу так

званої соматичної гіпермутації, яка з часом призводить до генерації В-лімфоцитів, що продукують високоавідні ВІЛ-специфічні антитіла [29]. Наразі йде інтенсивне вивчення етапів еволюційного процесу з метою виявлення, яким чином відбувається розвиток В-лімфоцитів для продукції нейтралізуючих антитіл широкого спектра, і створення нових вакцин, які могли б прискорити цей процес [14]. Такі вакцини мають індукувати імунну відповідь, яка буде краща за природну і запобігатиме ВІЛ-інфекції або елімінації ВІЛ з організму людини, тобто буде протективною. Зовсім недавно були виявлені нові антигенні властивості білків оболонки підтипу С вірусу, а саме зовнішня ділянка gp145 (membrane-proximal external region – MPER), яка зараз розглядається як потенційний імуноген для створення вакцини [30].

Ще одним напрямком досліджень є створення ефективних векторів для доставки вірусних антигенів. Однією із розробок є рекомбінантна вакцина BCG, яка експресує модифіковані вірусні гени Gag і RT. В дослідях на мишах вакцина викликала індукцію специфічних CD4-лімфоцитів проти вірусних антигенів у досить високих титрах [31, 32].

Таким чином, результати досліджень відкривають шлях до потенційної розробки «дво-направлених» вакцин і створення імуногенів, які здатні індукувати антитіла з широкою нейтралізуючою дією та ефективний клітинний імунітет. Важливою задачею розробників антиВІЛвакцин є конструювання препаратів, які б індукували протективну імунну відповідь. Використання нових методів досліджень щодо вивчення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії допоможе розробити вакцини, які б могли індукувати утворення таких антитіл.

Література

1. Информационный бюллетень ВОЗ. – Июль 2015 г. – № 360. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>
2. Global AIDS response progress reporting 2015. Режим доступа: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf
3. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection / B. Gaschen, J. Taylor, K. Yusim et al. // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 2354–2360.
4. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques / A.J. Hessel, P. Poirard, M. Hunter et al. // *Nat. Med.* – 2009 Aug. – Vol. 15. – P. 951–954.
5. Broadly neutralizing human anti-HIV antibody 2G12 is effective in protection against mucosal SHIV challenge even at low serum neutralizing titers / A.J. Hessel, E.G. Rakasz, P. Poirard et al. // *PLoS pathogens*. – 2009 May. – Vol. 5, № 5. – e1000433.

6. Broadly neutralizing monoclonal antibodies 2F5 and 4E10 directed against the human immunodeficiency virus type 1 gp41 membrane-proximal external region protect against mucosal challenge by simian-human immunodeficiency virus SHIVBa-L / A.J. Hessel, E.G. Rakasz, D.M. Tehrani et al. // *J. Virology*. – 2010 Feb. – Vol. 84, № 3. – P. 1302–1313.
7. *Johnston M.I.* HIV vaccine development – improving on natural immunity / M.I. Johnston, A.S. Fauci // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 873–875.
8. Клинические испытания первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины / Р.М. Хаитов, А.В. Решетников, И.Г. Сидорович и др. – Москва, 2009. – 656.
9. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 3, № 361. – P. 2209–2220.
10. *O'Connell R.J.* HIV vaccine efficacy and immune correlates of risk / R.J. O'Connell, J.L. Excler // *Curr. HIV Res.* – 2013. – Vol. 11, № 6. – P. 450–463.
11. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial / B.F. Haynes, P.B. Gilbert, M.J. McElrath, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 14. – P. 1275–1286.
12. *Kwong P.D.* Human antibodies that neutralize HIV-1: identification, structures, and B cell ontogenies / P.D. Kwong, J.R. Mascola // *Immunity*. – 2012. – Vol. 21, № 37. – P. 412–420.
13. Antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family / M. Bonsignori, J. Pollara, M.A. Moody, et al. // *J. Virology*. – 2012. – Vol. 86, № 21. – P. 11521–11532.
14. Report of the Cent Gardes HIV Vaccine Conference: The B-cell Response to HIV. Part 1: Broadly Neutralizing Antibodies Fondation Mérieux Conference Center, Veyrier du Lac, France, 5–7 November 2012 / M.P. Girard, V. Picot, C. Longuet et al. // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 2979–2983.
15. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1 / I. Mikell, D.N. Sather, Kalams et al. // *PLoS Pathogens*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. e1001251.
16. Emergence of broadly neutralizing antibodies and viral coevolution in two subjects during the early stages of infection with human immunodeficiency virus type 1 / D.N. Sather, S. Carbonetti, D.C. Malherbe, et al. // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88, № 22. – P. 12968–12981.
17. HIV-1 neutralization breadth develops incrementally over 4 years and is associated with CD4⁺ T-cell decline and high viral load during acute infection / E.S. Gray, M.C. Madiga, T. Hermanus, et al. // *J. Virology*. – 2011. – Vol. 85, № 10. – P. 4828–4840.
18. Factors associated with the development of cross-reactive neutralizing antibodies during human immunodeficiency virus type 1 infection / D.N. Sather, J. Armann, L.K. Ching et al. // *J. Virology*. – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 757–769.
19. Prevention of HIV infection by passive immunization with HIVIG or CD4-IgG / J.W. Eichberg, K.K. Murthy, R.H. Ward, A.M. Prince // *AIDS research and human retroviruses*. – 1992. – Vol. 8, № 8. – P. 1515.
20. Antibody neutralization and escape by HIV-1 / X. Wei, J.M. Decker, S. Wang et al. // *Nature*. – 2003. – Vol. 422, № 6929. – P. 307–312.
21. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus / H.X. Liao, Rebecca Lynch, Tongqing Zhou, et al. // *Nature*. – 2013. – Vol. 496. – P. 469–476.
22. *Excelsior J.L.* Novel direction in HIV-1 vaccines revealed from clinical trials / J.L. Excelsior, G.D. Tomaras, N.D. Russell // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 421–431.
23. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection / S.G. Hansen, M. Piatak Jr, A.B. Ventura, C.M. Hughes // *Nature*. – 2013. – Vol. 502. – P. 100–104.
24. *Winders J.* HIV vaccine produces no adverse effects in trials / J. Winders // *Western news*. – 03.09.2013. Режим доступу: <http://news.westernu.ca/2013/09/hiv-vaccine-produces-no-adverse-effects-in-trials/>
25. 30 лет спустя: в России тестируют вакцину против ВИЧ. Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/10/15/436hiv/>
26. *Mascola J.R.* HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways / J.R. Mascola, B.F. Haynes // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 254, № 1. – P. 225–244.
27. *van Gils M.J.* Broadly neutralizing antibodies against HIV-1: templates for a vaccine / M.J. van Gils, R.W. Sanders // *Virology*. – 2013. – Vol. 435, № 1. – P. 46–56.

28. Hoxie J.A. Toward an antibody-based HIV-1 vaccine / J.A. Hoxie // Annu. Rev. Med. – 2010. – Vol. 61. – P. 135–152.

29. Sadanand S. Broadly neutralizing antibodies against HIV: New insights to inform vaccine design / S. Sadanand, T.J. Suscovich, G. Alter // Annu. Rev. Med. – 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565674>

30. Comparable Antigenicity and immunogenicity of oligomeric forms of a novel, acute HIV-1 subtype C gp145 envelope for use in preclinical and clinical vaccine research / L. Wiczorek, S.J. Krebs, V. Kalyanaraman, et al. // J. Virol. – 2015. – Vol. 89, № 15. – P. 7478–7493.

31. Priming with recombinant auxotrophic BCG expressing HIV-1 Gag, RT and Gp120 and boosting with recombinant MVA induces a robust T cell response in mice / R. Chapman, H. Stutz, W.Jr. Jacobs, et al. // PLoS. One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – e71601. doi: 10.1371/journal.pone.0071601. Collection 2013h

32. The use of directed evolution to create a stable and Immunogenic recombinant BCG expressing a modified HIV-1 Gag antigen / R. Chapman, W.R. Bourn, E. Shephard, et al. // PLoS. One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – e103314. doi: 10.1371/journal.pone.0103314. eCollection 2014

Н.И. Коваленко, Л.И. Черникова

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Проанализированы данные литературы, касающиеся перспектив использования разных типов вакцин для профилактики ВИЧ-инфекции. Освещены вопросы изучения и разработки иммуногенов, способных индуцировать разные звенья иммунного ответа и формировать протективный иммунитет. Рассматриваются результаты исследований, направленных на изучение пространственной структуры эпитопов белков оболочки ВИЧ и конструирование вакцин, которые эффективно бы представляли эти эпитопы иммунной системе. Проанализированы данные исследования векторных и генно-инженерных вакцин, изучен механизм их действия, прежде всего в результате индукции нейтрализующих антител широкого спектра.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, векторные вакцины, генно-инженерные вакцины, нейтрализующие антитела широкого спектра.

N.I. Kovalenko, L.I. Chernikova

CURRENT STATUS OF DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST HIV- INFECTION

The article analyzes the literature aiming the evolution of problems and prospects in the use of different types of vaccines for the HIV-infection prevention. The questions of the study and the development of immunogens capable to induce different links of immune response and to generate protective immunity are elucidated. The results of the research aimed at studying the spatial structure of the HIV envelope protein epitopes and design of vaccines that would present effectively these epitopes to the immune system are considered. The data of vector and genetic engineering vaccines tests and their mechanism of action due to the induction of broadly neutralizing antibodies have been analyzed.

Key words: HIV-infection, vector vaccines, genetic engineering vaccines, broadly neutralizing antibodies.

Поступила 04.12.15