



В.А. Курганская, А.Г. Дьяченко, Е.Н. Мирошніченко  
Сумський державний університет

## Вакцинопрофилактика ВИЧ-инфекции: fata morgana или близкая реальность?

На пути создания безопасной и эффективной вакцины против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) лежит множество проблем, из которых главной является уникальное генетическое разнообразие вируса. Неудача клинических испытаний двух концепций вакцин, одна из которых основана на рекомбинантном гликопротеине gp120, а вторая содержала в качестве вектора аденовирус и индуцировала только клеточные иммунные реакции, и последовавший вслед за этим пессимизм вскоре сменились умеренным оптимизмом, вызванным результатами испытаний RV144. Сейчас продолжаются интенсивные усилия, направленные на предотвращение проникновения ВИЧ-1 в клетку-мишень при помощи активной или пассивной иммунизации.

### Ключевые слова

Вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-1, вакцина.

Вакцинация является наиболее важным достижением человечества в области медицины. Ее цель — создание специфической резистентности к внешним патогенам путем имитации природного инфекционного процесса с благоприятным исходом. Основными ключевыми требованиями к вакцине являются ее эффективность и безопасность.

Как и в случае с противогриппозной вакциной, в разработке вакцины против ВИЧ-1 главным препятствием является огромное генетическое разнообразие циркулирующих штаммов вируса [18, 29, 36, 50]. Две основные биологические особенности позволяют ВИЧ-1 избегать иммунного ответа хозяина: невероятно высокий уровень мутаций, особенно поверхностных гликопротеинов (ГП), и способность вируса инфицировать и поражать клетки адаптивной иммунной системы. В результате постоянных мутаций происходит непрерывная эволюция вируса в среде обитания: и внутри популяции, и в организме инфицированного хозяина. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 отчасти объясняется низкой точностью обратной транскрипции, высокой

скоростью репликации и большим количеством репликационных циклов, влиянием врожденных и приобретенных иммунных реакций и устойчивостью к ним вируса [35]. В настоящее время выделяют тринадцать различных подтипов ВИЧ-1, которые связаны географически или эпидемиологически. Кроме того, существует множество дополнительных циркулирующих рекомбинантных форм (CRF), являющихся продуктом генетического смешивания вирусов, инфицирующих разные индивидуумы, и коинфекции различных подтипов.

Наконец, надо иметь в виду, что для трансмиссии теоретически достаточно одной частицы ВИЧ. Однако это не означает, что для профилактики инфицирования вакцина должна обязательно иметь 100 % эффективность. На первом этапе конструирования вакцин приемлемой будет та, которая сможет снизить риск инфицирования на 50–70 % и даже менее, как это наблюдалось в случае проекта RV144 [41]. Такая вакцина должна обладать высоким аффинитетом к вирусным структурам и длительно поддерживать высокий титр вируснейтрализующих (или иных) антител (АТ), гарантируя нейтрализацию вируса до его проникновения в клетку. Все это делает создание вакцины против ВИЧ

чрезвычайно трудной задачей. Тем не менее проводимые в последние годы сложные исследования позволили, по крайней мере, более четко определить основные проблемы и сформулировать главные направления дальнейших исследований. Стало понятно, что анти-ВИЧ вакцина должна вызывать длительный, напряженный, всеобъемлющий иммунный ответ и обеспечивать защиту организма против ВИЧ-1, несмотря на огромное разнообразие его вариантов.

Разработка вакцины облегчается, если известен тип протективного иммунного ответа. Действие традиционных противовирусных вакцин основывается на образовании вируснейтрализующих АТ (нАТ) и/или индукции клеточного иммунного ответа через активизацию цитотоксических Т-лимфоцитов (СТЛ). Убитые и субъединичные вакцины слабо стимулируют СТЛ и действуют главным образом через механизмы, в основе которых лежит образование противовирусных нАТ, в то время как живые ослабленные и векторные вакцины могут быть мощными стимуляторами и АТ, и СТЛ. Однако во всех случаях необходим сильный  $CD4^+$ -ответ для индукции эффекторной функции и формирования иммунологической памяти [40]. Наиболее известные в мире вакцины действуют через образование нАТ. При разработке анти-ВИЧ вакцины нейтрализующие АТ как мощные эффекторы стерилизующего иммунитета против ВИЧ-1 также находятся в центре внимания исследователей. Эксперименты с участием нечеловеческих приматов (НЧП) показали, что систематическое введение человеческих поливалентных нейтрализующих моноклональных антител (нмкАТ) полностью защищает от внутривенного, орального, ректального или вагинального инфицирования Х4, Х4/Р5 или Р5-тропными вариантами вируса ОВИЧ (адаптированный к обезьянам ВИЧ) [31]. При этом защита достигается при относительно умеренных дозах поливалентных нмкАТ, уровни циркуляции которых вполне достижимы при активной вакцинации [21, 22]. Комбинация широко нейтрализующих мкАТ может обезвреживать до 100 % циркулирующего вируса *in vitro* [52] и подавить виремию в гуманизированной мышинной модели *in vivo* [28]. Эти результаты показывают, что появившаяся *in vivo* комбинация АТ должна обеспечить надежную защиту от инфекции. Таким образом, главной целью АТ-вакцин является активная индукция поливалентных нмкАТ посредством иммунизации. Полученный в последние годы путем клонирования В-клеток ВИЧ-инфицированных лиц широкий репертуар поливалентных нмкАТ [11] служит основой проводящихся

по всему миру работ по конструированию анти-ВИЧ-1 вакцины.

### Структура поверхностной оболочки ВИЧ и дизайн вакцины

Гликопротеины оболочки (Env) являются единственными вирусоспецифическими антигенами, доступными для антител на поверхности вируса и вирусинфицированных клеток, поэтому основная стратегия при разработке противовирусной вакцины должна основываться на выделении защитных антител. Известно, что во многих участках Env быстро изменяются последовательности за счет мутаций [9], что делает очевидной необходимость в детальном изучении механизмов изменчивости. Возможно, это позволит понять, какие типы вирусных антигенов окажутся полезными при создании вакцин и работа в каких направлениях, напротив, окажется тупиковой. В течение последних нескольких лет была выделена большая серия мкАТ, способных нейтрализовать широкий спектр циркулирующих штаммов ВИЧ-1, что свидетельствует о значительном количестве высококонсервативных эпитопов на ГП оболочки ВИЧ-1 и способности организма человека формировать иммунный ответ на них [26, 35]. На сегодняшний день четыре высококонсервативные области Env ВИЧ-1 определены в качестве мишеней для широконейтрализующих АТ, в том числе участок связывания  $CD4^+$ , четвертичный участок на V1, V2-петлях, гликаны на внешней оболочке и мембранно-проксимальная наружная область (MPER) [45].

В настоящее время имеется консенсус относительно того, что эффективная противовирусная вакцина должна быть поливалентной, т. е. реагировать с широким спектром антигенных детерминант, имеющихся в составе Env и, возможно, других вирусных белков. Только широкая специфичность сможет в той или иной степени компенсировать высокую изменчивость ГП. Многие исследователи считают, что АТ, направленные против различных эпитопов оболочки ВИЧ-1, смогут блокировать внедрение вируса в клетку. Действительно, антитела к переменным петлям 1 и 2 (V1, V2) оболочки ВИЧ-1, расположенные в районе шипа, уменьшали риск инфицирования вирусом [41, 56].

Исследования на приматах продемонстрировали, что векторные вакцины на основе аденовируса и поксвируса против вируса иммунодефицита обезьян (ВИО/SIV) дают частичную защиту от заражения и что Env-специфические АТ снижают риск ВИО-инфекции [2]. Поствакцинальные АТ являются нейтрализующими и

направлены против V2 и других эпитопов оболочки. Не нейтрализующие АТ также могут осуществлять частичную защиту от ВИЧ-1 [24, 42], поскольку они включают различные эффекторские функции, которые стимулируют врожденный иммунитет уничтожать вирус или инфицированные вирусом клетки. Доказано, что у пациентов с низким уровнем сывороточного иммуноглобулина А (IgA) высокий уровень АТ-зависимых цитотоксичных клеток коррелирует со снижением риска инфицирования ВИЧ-1 [7]. Теоретически усиление действия сывороточного IgA может уменьшить защитное действие не нейтрализующих АТ, поскольку уровень сывороточного IgA у вакцинированных положительно коррелирует с риском заражения ВИЧ-1. Известно, что защитная активность нейтрализующих АТ также зависит от Fc-области [21]. Кроме того, важно понять, каков должен быть антигенный контекст, чтобы определенный эпитоп индуцировал продукцию необходимых АТ в результате иммунизации. Таким образом, детальное понимание структуры Env и связанных с ним эпитопов поливалентных нейтрализующих АТ имеет важнейшее значение.

Env, безусловно, необходим ВИЧ-1 для инфицирования клеток-мишеней. Он является ключевым участником взаимодействия с клеточными рецепторами и слияния мембран вируса и клетки. В своей зрелой функциональной форме Env состоит из трех субъединиц гетеродимера (gp41/gp120), нековалентно связанных между собой в виде тримера. Функционально рецептор состоит из двух частей. Наружная часть, собственно рецептор, состоит из трех субъединиц gp120, трансмембранная часть представлена gp41. Помимо полипептидной цепи, в состав gp120 входят в среднем 25 N-связанных гликановых участков, на которые приходится половина массы ГП. Географически набор эпитопов, широко нейтрализующих мкАТ, представлен следующим образом: CD4-связывающая поверхность gp120; четвертичный кластер на верхушке тримера (шипа); gp120 кластер эпитопа гликопептид-реактивных антител; мембранный проксимальный наружный участок (MPER) gp41 кластера. Так как область MPER является одной из наиболее консервативных в пределах Env гена ВИЧ-1 [18], она представляет собой отличную мишень для нейтрализующих АТ, что и привлекает внимание создателей вакцин. Поливалентные нейтрализующие АТ, такие как 2F5 и 4E10, распознающие эпитопы в области MPER трансмембранной части gp41 ВИЧ-1, были выделены от ВИЧ-инфицированных лиц [34]. Эти мкАТ с высокой эффективностью нейтрализу-

ют широкий спектр различных субтипов М группы ВИЧ-1 [5]. Индукция 2F5/4E10-подобных нейтрализующих АТ продолжает оставаться одной из главных целей создателей анти-ВИЧ-1 вакцины, хотя до сих пор все усилия были тщетными. Не увенчались успехом и аналогичные попытки создания вакцины на основе MPER области gp36 ВИЧ-2: хотя вакцина индуцирует образование MPER-специфических АТ, последние не способны нейтрализовать вирус [3]. Причина этого пока не понятна, так как аналогичные вакцины, созданные против нескольких ретровирусов животных, оказались весьма эффективными [3].

Недавно анти-ВИЧ-1 нейтрализующие мкАТ HGN194 против V3-петли в гликановой области ГП показали перекрестную защитную эффективность у детенышей макаков, что делает протективный V3-эпитоп еще одной потенциальной основой для создания вакцины [53]. В отличие от других мишеней, широко нейтрализующих мкАТ, V3 является иммунодоминантным эпитопом и может быть использован для индукции нейтрализующих АТ. В настоящее время проводят или уже закончены исследования отдельных нейтрализующих мкАТ или их комбинаций в целях определения защитной эффективности при пассивной иммунизации [52].

АТ могут не только прямо блокировать проникновение вируса в клетку (классическая нейтрализация), но и медиировать эффекторские функции через Fc часть IgG. Модельные исследования на НЧП с использованием ОВИЧ89.6Р обнаружили протективную роль АТ-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) [55]. Интересно, что защитный эффект нейтрализующих мкАТ b12 против CD4-связывающего сайта реализуется также в основном через ADCC, а не посредством прямой нейтрализации [21].

Важное значение при разработке вакцины на основе антител имеет тип вируса, который распространяется в популяции. В большинстве случаев при половом пути передачи инфекция вызывается так называемым Т/Ф вирусом, который отличается по свойствам от основной массы вируса, циркулирующего в крови при хронической инфекции. Анализ свойств Т/Ф вирусов дал интересные результаты, касающиеся структуры и функций Env-области. Так, ряд исследователей обнаружили, что Т/Ф-вирусы используют корцептор CCR5, который имеет несколько более короткие вариабельные петли и менее гликозилирован, чем хронические штаммы [27, 38, 54]. Уменьшенное гликозилирование Т/Ф-вирусов повышает их восприимчивость к связыванию антителами, поскольку гликановое покрытие укрывает эпитопы от

распознавания. Однако для создания эффективной вакцины необходимы дополнительные исследования свойств Т/Ф-вирусов.

### **Клеточные иммунные ответы и анти-ВИЧ вакцина**

В отличие от иммунного ответа посредством нейтрализующих АТ, который направлен на предупреждение инфекции, ответ цитотоксических Т-лимфоцитов вызывается путем распознавания клеток хозяина, инфицированных вирусом, и направлен на уничтожение этих клеток. Было бы полезно, чтобы гипотетическая вакцина могла вызывать иммунный ответ, способный также контролировать репликацию вируса [30]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что клеточный иммунный ответ может контролировать вирусную репликацию у ВИЧ-инфицированных людей и SIV-инфицированных макаков-резусов, в том числе посредством CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [8, 16, 20, 33]. Полагают, что вакцина, основанная на стимуляции Т-клеток, способна защитить от ВИЧ-1 одним из нескольких способов. Например, Т-клетки способны быстро мигрировать в участки слизистой оболочки, содержащие фокусы вирусной репликации, прерывая инфекцию на ранней стадии. Однако длительная защита будет зависеть преимущественно от поддержания высокого уровня активных клеток-эффекторов в месте локализации инфекции. Впрочем, наиболее реалистичной целью является ослабление ранней репликации вируса и сохранение контроля над вирусемией таким образом, чтобы прогрессирование заболевания замедлилось или его удалось предотвратить, а репликация вируса снизилась. Для этого необходимы координированные действия CTL совместно с CD4<sup>+</sup> Т-клетками.

Другим важным аспектом клеточного иммунного ответа является локализация и фенотип клеточных иммунных реакций, вызываемых вакцинацией. Литературные данные [23] свидетельствуют, что степень защиты приматов, вызванная введением живой ослабленной SIV-вакцины, строго коррелирует с функцией SIV-специфических, эффекторных Т-клеток в лимфатических узлах. Установлено также, что содержание защитных Т-клеток связано с постоянной репликацией вируса вакцины. В то же время контроль над вирусемией в клинических испытаниях в человеческой популяции до сих пор не достигнут [15].

### **Основные подходы к разработке анти-ВИЧ вакцины**

Современное состояние исследований в области разработки вакцин против ВИЧ-1 предпо-

лагает, что эффективная вакцина должна индуцировать продукцию Env-специфических АТ, способных блокировать инфекцию клеток-мишеней. Этот гуморальный иммунный ответ должен включать нейтрализующие (протективные) и/или не нейтрализующие АТ. Кроме того, анти-ВИЧ вакцина должна вызывать клеточные иммунные ответы для контроля вирусной репликации. Эти ответы должны преимущественно включать Gag-специфические CD8<sup>+</sup> Т-клетки. Остается выяснить, какие именно антигены ВИЧ-1 должны быть включены в вакцину для решения проблемы невероятного разнообразия вируса.

Существует четыре основные стратегии выбора антигенов при конструировании анти-ВИЧ вакцины. Первый подход заключается в разработке конкретных вакцин для каждого географического региона, которые будут включать антигены, специально подобранные таким образом, чтобы соответствовать циркулирующим местным штаммам ВИЧ-1. Цель вакцин — вызвать ВИЧ-специфический иммунный ответ, который будет с высокой степенью вероятности эффективным в борьбе с региональными штаммами вируса. Второй подход заключается в разработке вакцины, которая будет вызывать синтез Env-специфических АТ, способных нейтрализовать широкий спектр подтипов ВИЧ-1. Третий подход заключается в разработке вакцины, способной вызывать иммунный ответ, направленный на высоко консервативные последовательности ВИЧ-1. Рациональность этой стратегии заключается в том, что иммунная система будет распознавать множество различных подтипов ВИЧ-1 через мишень общего эпитопа. Четвертая стратегия заключается в разработке вакцины, способной вызывать разнообразные вирусоспецифические ответы. Суть этой стратегии заключается в том, что чем больше ширина и глубина эпитопов ВИЧ-1, распознаваемых иммунной системой, тем больше будет шансов на то, что иммунные ответы будут соответствовать эпидемическим штаммам вируса.

### **Вакцины, вызывающие вирусоспецифический иммунный ответ**

Один из подходов к преодолению проблемы вирусного генетического разнообразия заключается в разработке конкретных региональных вакцин, способных вызывать иммунные ответы на местные циркулирующие штаммы ВИЧ-1. Такая вакцина, специфическая для определенного региона (Таиланд), была спроектирована. В ней были использованы иммуногены, характерные для местных тайских циркулирующих штаммов подтипа В [41]. Недостаток ее в том,

что она не будет эффективна в других регионах с иными подтипами вируса. Соответственно, такие вакцины будут специально создаваться для конкретных регионов. Например, векторная вакцина ALVAC с иммуногенами подтипа С специфична для штаммов, циркулирующих в Южной Африке [36]. Теоретически, подобные вакцины могут быть разработаны для подтипа В в Северной Америке и Европе, подтипа А — на востоке Африки и т. п. К сожалению, ограничений у такого подхода гораздо больше, чем преимуществ. Так, становится практически невозможным тестирование таких вакцин в различных регионах мира. Кроме того, во многих регионах, таких как центральная Африка, есть несколько циркулирующих суб- и подтипов вируса.

### **Вакцины, стимулирующие выработку нейтрализующих антител широкого спектра**

Желаемым, но на данном этапе практически невозможным является создание ВИЧ-1-вакцины, которая будет вызывать продукцию АТ, способных нейтрализовать все циркулирующие штаммы вируса [9, 45]. Нейтрализующие АТ вырабатываются только в случае врожденной инфекции и лишь у 10–30 % ВИЧ-инфицированных лиц [48]. До недавнего времени исследования были ограничены сравнительно небольшим количеством широко нейтрализующих мкАТ и ограниченным числом эпитопов-мишеней [48]. В последние годы были выделены и описаны десятки новых широко нейтрализующих мкАТ. Например, L.M. Walker и соавт. [52] описали 17 новых АТ, которые более широко нейтрализуют подтипы и некоторые из которых были в 10 раз более мощными, чем описанные ранее антитела PG9, PG16 и VRC01. J.F. Scheid и соавт. [47] обнаружили новый класс мощных АТ, имитирующих связывание с CD4, это т. н. агонистические CD4bs антитела. J. Huang и соавт. описали АТ, специфические мембранно-проксимальной внешней области, которые нейтрализуют около 98 % тестированных вирусов [25].

Несмотря на идентификацию большого количества широко нейтрализующих мкАТ, до сих пор не ясно, как выделить такие антитела путем иммунизации. В самом деле, одним из основных пробелов в области создания вакцины против ВИЧ-1 является отсутствие иммуногенов, способных вызывать выработку нейтрализующих АТ широкого спектра. В связи с этим в некоторых лабораториях используют ранее выявленные антитела, такие как анти-V1V2 антитела PG9, PG16 и CH01–CH04, в качестве основы для разработки новых иммуногенов [32]. Одним из объектов интенсивных исследований в этом

направлении является высоко консервативный участок связывания CD4 [4, 32]. Для выделения нейтрализующих эпитопов могут быть использованы и чисто белковые структуры [10, 56].

### **Вакцины, вызывающие высококонсервативный вирусспецифический клеточный иммунный ответ**

Третий подход к решению проблемы разнообразия ВИЧ-1 заключается в разработке вакцин, которые будут вызывать клеточный иммунный ответ, специфичный для высоко консервативных участков ВИЧ-1. Предполагается, что в процессе иммунного ответа, специфического для консервативных участков ВИЧ-1, будет распознаваться множество различных подтипов вируса, поскольку разнообразные штаммы имеют общий высоко консервативный эпитоп. Эти иммунные реакции будут блокировать выход любых мутантов ВИЧ-1. Первоначальный акцент был сделан на создании природной последовательности антигенов, которые могут быть наиболее консервативными среди циркулирующих штаммов ВИЧ-1. Существуют доказательства того, что такие вакцины оказывают иммунное воздействие на ВИЧ-1 на этапе его проникновения в организм, но клеточный иммунный ответ недостаточен для контроля над вирусемией [43]. В этих разработках используют последовательности ДНК консервативных эпитопов различной длины. Разновидностью данного подхода является разработка иммуногена на основе строго консервативных сегментов ВИЧ-1 с полным исключением мутаций [43]. Консервативные последовательности, включенные в этот иммуноген, не обязательно должны соответствовать каким-либо известным Т-клеточным эпитопам. Предполагается, что эти участки, в которых множественные мутации случаются крайне редко, являются иммунологически уязвимыми.

### **Вакцины, вызывающие высоко-разнообразный вирусспецифический иммунный ответ**

Вышеуказанные стратегии разработки ВИЧ-1 вакцины имеют общую цель: вызвать специфическую иммунную реакцию, направленную на высоко консервативные участки ВИЧ-1, общие для широкого спектра вирусных штаммов. Противоположная стратегия заключается в разработке вакцин, которые вызывают разнообразные иммунные реакции, специфические для множества последовательностей ВИЧ-1. Предполагается, что чем больше и разнообразнее иммунные реакции, тем больше вероятность того, что вирус будет уничтожен. Разнообразие иммунных отве-

тов включает Т- и В-клеточные реакции, которые способны распознать одновременно несколько участков ВИЧ-1 (ширина), а также несколько вариантов эпитопов для каждого локуса ВИЧ-1 (глубина).

Для реализации этой стратегии предлагают разработать поливалентные иммуногены, которые будут нейтрализовать вирус несколькими различными способами [46]. Так, в рамках одной из исследовательских программ были разработаны ВИЧ-1 иммуногены на основе доминирующих в Кении, Танзании, Уганде и Таиланде подтипах вируса [13]. Недавние клинические испытания показали, что эта вакцина хорошо переносится и вызывает стойкие клеточные и гуморальные иммунные реакции [12].

Еще одним нестандартным вариантом является разработка так называемых мозаичных иммуногенов [51]. Их создают для максимального представления в вакцинном иммуногене вирусного разнообразия [14]. Доказано, что мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывают у НЧП большую ширину и глубину клеточного иммунного ответа, чем природные иммуногены вируса. Этот иммунный ответ сопоставим по эффективности с ответом анти-Env и нейтрализующих АТ. Кроме того, полноцепочечные мозаичные ВИЧ-1-иммуногены вызывали более интенсивный иммунный ответ, чем те иммуногены, иммунный ответ которых направлен только на консервативный участок вируса [1, 44].

### Результаты клинических испытаний протовакцин

На сегодняшний день опубликованы результаты лишь нескольких масштабных клинических испытаний анти-ВИЧ-1 вакцин, удовлетворяющих критериям фазы IIb/III. Первичным критерием оценки эффективности вакцин является защита от инфекции взрослого населения. К сожалению, результаты в целом разочаровали. В испытаниях вакцин VAX 003/004, содержащих рекомбинантный белок gp120, участвовали в общей сложности 2546/5400 добровольцев — потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Защитного эффекта не достигли. Компания Merck разработала несколько вариантов анти-ВИЧ-1 вакцин на основе gag/pol/nef генов (вакцины HVTN 502/503) с использованием в качестве вектора аденовирус 5-го типа, а также вакцину на основе gag/pol/nef/env генов с Ad5 ДНК в качестве вектора. В клинических испытаниях в рамках программы Step принимали участие в общей сложности 8500 добровольцев. Позитивных результатов также не получено [8]. Более

того, оказалось, что вакцинация повышает восприимчивость к вирусу: 90 добровольцев были инфицированы в ходе испытаний. Возможная причина этого — наличие у испытуемых иммунитета к вектору Ad5. В целом по отдаленным итогам в обеих группах инфицированных никаких различий в вирусной нагрузке или функциональных показателях Т-клеток не наблюдалось [19], поэтому маловероятно, что этот тип вакцин будет эффективным для предотвращения ВИЧ-инфекции.

### Феномен RV144

Единственным светлым пятном на фоне всеобщего разочарования и скепсиса стали клинические испытания по программе RV144 комплексной вакцины, состоящей из ALVAC-HIV и AIDSVAX®gp120 В/Е. Дизайнеры полагают, что она индуцирует как гуморальный (АТ), так и клеточный ответы. Испытания проведены в Таиланде на добровольцах общей группы риска с участием в каждой из двух групп примерно по 8000 человек. Следует указать, что компонент AIDSVAX®gp120 В/Е в качестве самостоятельной вакцины оказался неэффективным в ходе III фазы испытаний в Таиланде при участии ПИН [39]. Эффективность предотвращения инфицирования, т. е. снижение риска, обнаруженное в рамках RV144, составило 31,2 % [41]. Этот результат получен при использовании лишь одного из трех методов статистического анализа. Вакцина не влияла на раннюю постинфекционную вирусную нагрузку или количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Наибольший защитный эффект наблюдался у лиц с низким уровнем риска. Впрочем, защитный эффект оказался нестойким и начал снижаться уже через 6 мес после вакцинации. Предполагают, что использование бустерной дозы вакцины через 12 мес позволит сделать иммунитет более длительным и напряженным, а также повысит уровень защиты лиц групп повышенного риска. Однако даже такой скромный, частичный успех внушает надежду на скорое появление высокоэффективных вакцин против ВИЧ-1.

Таким образом, создание безопасной и эффективной профилактической ВИЧ-1 вакцины сталкивается с уникальными проблемами, связанными с генетическим разнообразием вируса, его своеобразной способностью избегать иммунного ответа и нашим ограниченным пониманием иммунологических механизмов защиты от инфекции. Однако последние научные исследования доказывают, что эти проблемы можно решить, и позволяют нам смотреть в будущее с оптимизмом.

## Список литературы

1. Barouch D.H. et al. Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys // *Nat. Med.*— 2010.— Vol. 16.— P. 319–323.
2. Barouch D.H. et al. Vaccine protection against acquisition of neutralization-resistant SIV challenges in rhesus monkeys // *Nature.*— 2012.— Vol. 482.— P. 89–93.
3. Behrendt R.U., Fiebig R., Kurth J., Denner. Induction of Antibodies Binding to the Membrane Proximal External Region of gp36 of HIV-2 // *Intervirology.*— 2012.— Vol. 55.— P. 252–256.— DOI: 10.1159/000324483.
4. Benjelloun F. et al. Role of human immunodeficiency virus type 1 envelope structure in the induction of broadly neutralizing antibodies // *J. Virol.*— 2012.— Vol. 86.— P. 13152–13163.
5. Binley J.M., Wrin T., Korber B. et al. Comprehensive cross-clade neutralization analysis of a panel of anti-human immunodeficiency virus type 1 monoclonal antibodies // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78.— P. 13232–13252.
6. Blackburn D.J. et al. Suppression of HIV replication by lymphoid tissue CD8<sup>+</sup> cells correlates with the clinical state of HIV-infected individuals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1996.— Vol. 93.— P. 13125–13130.
7. Bonsignori M. et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family // *J. Virol.*— 2012.— Vol. 86.— P. 11521–11532.
8. Buchbinder S.P., Mehrotra D.V., Duerr A. et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372 (9653).— P. 1881–1893.
9. Burton D.R. et al. Broadly neutralizing antibodies present new prospects to counter highly antigenically diverse viruses // *Science.*— 2012.— Vol. 337.— P. 183–186.
10. Correia B.E. et al. Computational design of epitope-scaffolds allows induction of antibodies specific for a poorly immunogenic HIV vaccine epitope // *Structure.*— 2010.— Vol. 18.— P. 1116–1126.
11. Corti D., Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies // *Annu. Rev. Immunol.*— 2013.— Vol. 31.— P. 705–742.
12. Currier J.R. et al. Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of MVA-CMDR, a multigenic, recombinant modified vaccinia Ankara-HIV-1 vaccine candidate // *PLoS ONE.*— 2010.— 5:e13983.
13. Earl P.L. et al. Design and evaluation of multigene, multi-clade HIV-1 MVA vaccines // *Vaccine.*— 2009.— Vol. 27.— P. 5885–5895.
14. Fischer W. et al. Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants // *Nat. Med.*— 2007.— Vol. 13.— P. 100–106.
15. Flynn N.M. et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection // *J. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 191.— P. 654–665.
16. Frahm N. et al. Control of human immunodeficiency virus replication by cytotoxic T lymphocytes targeting subdominant epitopes // *Nature Immunol.*— 2006.— Vol. 7.— P. 173–178.
17. Fukazawa Y. et al. Lymph node T cell responses predict the efficacy of live attenuated SIV vaccines // *Nat. Med.*— 2012.— Vol. 18.— P. 1673–1681.
18. Gaschen B. et al. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection // *Science.*— 2002.— Vol. 296.— P. 2354–2360.
19. Gupta S.B., Jacobson L.P., Margolick J.B. et al. Estimating the Benefit of an HIV-1 Vaccine That Reduces Viral Load Set Point // *J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 4.— P. 546–550.
20. Hersperger A.R. et al. Qualitative features of the HIV-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response associated with immunologic control // *Curr. Opin. HIV/AIDS.*— 2011.— Vol. 6.— P. 169–173.
21. Hessel A.J., Hangartner L., Hunter M. et al. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature.*— 2007.— Vol. 449.— P. 101–104.
22. Hessel A.J., Poignard P., Hunter M. et al. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques // *Nat. Med.*— 2009.— Vol. 15 (8).— P. 951–954.
23. Hessel A.J., Rakasz E.G., Poignard P. et al. Broadly neutralizing human anti-HIV antibody 2G12 is effective in protection against mucosal SHIV challenge even at low serum neutralizing titers // *PLoS Pathog.*— 2009.— Vol. 5 (5).— P. e1000433.
24. Hope T.J. To neutralize or not, a key HIV vaccine question // *Nat. Med.*— 2011.— Vol. 17.— P. 1195–1197.
25. Huang J. et al. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody // *Nature.*— 2012.— Vol. 491.— P. 406–412.
26. Johnston M.I., Fauci A.S. HIV vaccine development – improving on natural immunity // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (10).— P. 873–875.
27. Keele B.F., Giorgi E.E., Salazar-Gonzalez J.F. et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2008.— Vol. 105 (21).— P. 7552–7557.
28. Klein F., Halper-Stromberg A., Horwitz J.A. et al. HIV therapy by a combination of broadly neutralizing antibodies in humanized mice // *Nature.*— 2012.— Vol. 492 (7427).— P. 118–122.
29. Korber B.T., Letvin N.L., Haynes B.F. T-cell vaccine strategies for human immunodeficiency virus, the virus with a thousand faces // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 8300–8314.
30. Koup R.A., Douek D.C. Vaccine design for CD8 T lymphocyte responses // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*— 2011.— Vol. 1.— P. 1–15.
31. Kramer V.G., Siddappa N.B., Ruprecht R.M. Passive immunization as tool to identify protective HIV-1 Env epitopes // *Curr. HIV Res.*— 2007.— Vol. 5.— P. 642–655.
32. Kwong P.D., Mascola J.R., Nabel G.J. The changing face of HIV vaccine research // *J. Int. AIDS Soc.*— 2012.— Vol. 15.— P. 17407–17412.
33. McDermott A.B., Koup R.A. CD8<sup>+</sup> T cells in preventing HIV infection and disease // *AIDS.*— 2012.— Vol. 26.— P. 1281–1292.
34. Muster T., Steindl F., Purtscher M. et al. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virol.*— 1993.— Vol. 67.— P. 6642–6647.
35. Nabel G.J. Designing tomorrow's vaccines // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (6).— P. 551–560.
36. Ndung'u T., Weiss R.A. On HIV diversity // *AIDS.*— 2012.— Vol. 26.— P. 1255–1260.
37. O'Connell R.J., Kim J.H., Corey L., Michael N.L. Human immunodeficiency virus vaccine trials // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*— 2012.— Vol. 2.— P. a007351.
38. Parrish N.F., Wilen C.B., Banks L.B. et al. Transmitted/founder and chronic subtype C HIV-1 use CD4 and CCR5 receptors with equal efficiency and are not inhibited by blocking the integrin alpha4beta7 // *PLoS Pathog.*— 2012.— Vol. 8 (5).— P. a1002686.
39. Pitisuttithum P., Gilbert P., Gurwith M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194.— P. 1661–1671.
40. Plotkin S.A. Complex Correlates of Protection After Vaccination // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.*— 2013.— Vol. 56 (10).— P. 1458–1465.
41. Rerks-Ngarm S. et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 2209–2220.
42. Robinson H.L. Non-neutralizing antibodies in prevention of HIV infection // *Expert. Opin. Biol. The.*— 2013.— Vol. 13.— P. 197–207.
43. Rolland M., Nickle D.C., Mullins J.I. HIV-1 group M conserved elements vaccine // *PLoS Pathog.*— 2007.— Vol. 3.— P. e157.
44. Santra S. et al. Mosaic vaccines elicit CD8<sup>+</sup> T lymphocyte responses that confer enhanced immune coverage of diverse HIV strains in monkeys // *Nat. Med.*— 2010.— Vol. 16.— P. 324–328.

45. Saunders K.O., Rudicell R.S., Nabel G.J. The design and evaluation of HIV-1 vaccines // AIDS.— 2012.— Vol. 26.— P. 1293–1302.
46. Seaman M.S. et al. Multiclade human immunodeficiency virus type 1 envelope immunogens elicit broad cellular and humoral immunity in rhesus monkeys // J. Virol.— 2005.— Vol. 79.— P. 2956–2963.
47. Scheid J.F., Mouquet H., Feldhahn N., Walker B.D. et al. A method for identification of HIV gp140 binding memory B cells in human blood // J. Immunol. Methods.— 2009.— Vol. 15.— P. 343 (2).— P. 65–67.
48. Stamatatos L., Morris L., Burton D.R., Mascola J.R. Neutralizing antibodies generated during natural HIV infection: good news for an HIV vaccine // Nat. Med.— 2009.— Vol. 15.— P. 866–870.
49. Stamatatos L. HIV vaccine design: the neutralizing antibody conundrum // Curr. Opin. Immunol.— 2012.— Vol. 24.— P. 316–323.
50. Taylor B.S., Sobieszczyk M.E., McCutchan F.E., Hammer S.M. The challenge of HIV-1 subtype diversity // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 1590–1602.
51. Thurmond J. et al. Web-based design and evaluation of T-cell vaccine candidates // Bioinformatics.— 2008.— Vol. 24.— P. 1639–1640.
52. Walker L.M. et al. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies // Nature.— 2011.— Vol. 477.— P. 466–470.
53. Watkins J.D., Siddappa N.B., Lakhashe S.K. et al. An anti-HIV-1 V3 loop antibody fully protects cross-clade and elicits T-cell immunity in macaques mucosally challenged with an R5 clade C SHIV // PLoS One.— 2011.— Vol. 6.— P. e18207.
54. Wilen C.B., Parrish N.F., Pfaff J.M. et al. Phenotypic and immunologic comparison of clade B transmitted/founder and chronic HIV-1 envelope glycoproteins // J. Virol.— 2011.— Vol. 5 (17).— P. 8514–8527.
55. Xiao P., Zhao J., Patterson L.J. et al. Multiple vaccine-elicited nonneutralizing anti-envelope antibody activities contribute to protective efficacy by reducing both acute and chronic viremia following simian/human immunodeficiency virus SHIV89.6P challenge in rhesus macaques // J. Virol.— 2010.— Vol. 84.— P. 7161–7173.
56. Zolla-Pazner S. et al. Cross-clade HIV-1 neutralizing antibodies induced with V3-scaffold protein immunogens following priming with gp120 DNA // J. Virol.— 2011.— Vol. 85.— P. 9887–9898.

В.О. Курганська, А.Г. Дьяченко, О.М. Мірошніченко  
Сумський державний університет

## Вакцинопрофілактика ВІЛ-інфекції: fata morgana чи близька реальність?

На шляху створення безпечної та ефективної вакцини проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1) лежить безліч проблем, з яких головною є унікальне генетичне різноманіття вірусу. Невдача клінічних випробувань двох концепцій вакцин, одна з яких була заснована на рекомбінантному глікопротеїні gp120, а друга містила в якості вектора аденовірус та індукувала тільки клітинні імунні реакції, і песимізм, що виник услід за цим, незабаром змінилися помірним оптимізмом, зумовленим результатами випробувань RV144. Нині тривають інтенсивні дослідження, мета яких — запобігти проникненню ВІЛ-1 у клітину-мішень за допомогою активної або пасивної імунізації.

**Ключові слова:** вірус імунодефіциту людини, ВІЛ-1, вакцина.

V.O. Kurganska, A.G. Dyachenko, O.M. Miroshnechenko  
Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Vaccinal prevention of HIV infection: the phantom of hope or close to reality?

Development of a safe and effective prophylactic HIV-1 vaccine presents unique challenges. The pessimism following the failure of two HIV-1 vaccine concepts in clinical trials — HIV-1 gp120 and an adenovirus-based approach to induce only cellular immune responses, has been replaced by cautious optimism engendered by the RV144 trial outcome. Intensive efforts are underway to prevent of viral acquisition by active or passive immunization.

**Key words:** human immunodeficiency virus, HIV-1, vaccine.

### Контактна інформація:

Курганська Вікторія Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри гігієни та екології з курсами мікробіології, вірусології та імунології  
40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Тел. (0542) 66-17-61  
E-mail: blackmambane@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.