

Ф.В. Усович

**ОСОБЕННОСТИ ВИЧ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЮ
ЕГО ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЗАТРУДНЯЮЩИЕ
СОЗДАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ВАКЦИНЫ**

Научный руководитель: ст. преп. И.П. Сахно

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

F.V. Usovich

**FEATURES OF HIV CONTRIBUTING TO THE FORMATION
OF ITS IMMUNORESISTANCE AND DIFFICULT TO CREATE
A HIGHLY EFFECTIVE VACCINE**

Tutor: senior teacher I.P. Sakhno

Department of biology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. На данный момент не существует методов излечения от ВИЧ-инфекции, кроме пересадки костного мозга, что опасно для пациента. Вакцины, способной дать надежный иммунитет от ВИЧ, также нет. В данной работе рассмотрены основные механизмы устойчивости ВИЧ и проблемы создания вакцины против этого вируса. Также указывается, какая работа ведется в этом направлении.

Ключевые слова: ВИЧ, иммунитет, устойчивость, антитела, вакцина.

Resume. At the moment, there is no cure for HIV infection, except for bone marrow transplantation, which is dangerous for the patient. There is also no vaccine capable of providing reliable immunity against HIV. This paper discusses the main mechanisms of HIV resistance and the problems of creating a vaccine against this virus. It also indicates what work is being done in this direction.

Keywords: HIV, immunity, resistance, antibodies, vaccine.

Актуальность. В связи с продолжающейся пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на второй план отошла пандемия ВИЧ, которая существует уже более 30 лет. Учитывая то, что на данный момент не существует методов лечения людей от ВИЧ (кроме пересадки костного мозга, которая сопряжена с множеством рисков для пациента), вопрос разработки эффективных мер профилактики ВИЧ-инфицирования (то есть создание противовирусных вакцин), а также лечения уже состоявшейся инфекции, является весьма актуальным.

Цель. Изучить основные механизмы устойчивости вируса ВИЧ, характеризующие его способность эффективно противостоять иммунной системе организма, а также выяснить, как это влияет на возможность создания ВИЧ-вакцины.

Задачи:

1. Выявить особенности ВИЧ, способствующие его иммунорезистентности.
2. Определить возможные мишени для действия вакцины.
3. Изучить, какая работа ведется в направлении создания ВИЧ-вакцины.

Материалы и методы. Изучение научных публикаций посвященных данной проблеме и анализ полученной информации.

Результаты и их обсуждение. Одна из особенностей ВИЧ заключается в поражающем воздействии на клетки иммунной системы, которые содержат на своей поверхности рецепторы CD4 (CD4⁺-клетки).

Наиважнейшей мишенью для приспособительных реакций иммунной системы являются шипы на поверхности вириона, которые образованы гликопротеином Env (envelop protein), который состоит из двух структурных единиц: имеющего изменчивую структуру белка gp120 (связывается с рецептором на клеточной мембране), и gp41 (консервативный трансмембранный участок), который удерживает молекулу gp120 в оболочке вируса [1]. Молекулы белка Env организованы в тримерные структуры, которые распределены равномерно на поверхности мембраны.

Особенность белка Env лентивирусов – содержание чрезвычайно длинного цитоплазматического хвоста (количество аминокислот от 150 до 200). Этот участок белка может значительно укоротиться в связи с тем, что его биосинтез может преждевременно остановиться. ВИЧ использует это как приспособительный механизм к новым клеточным типам, а также, как способ минимизации действия блокаторов проникновения вируса в клетки-мишени. Но в таком случае для заражения клетки недостаточно одного вириона (в случае с нормальным цитоплазматическим хвостом это вполне возможно) [5].

На начальных этапах инфекции форма Env довольно компактная, хотя сохраняются все высокопатогенные свойства данного штамма вируса. Так, с ним не могут связаться интерфероны, а дендритные клетки, захватывающие вирусные частицы, не разрушают вирион. Это помогает вирусу эффективно преодолевать защитные свойства слизистых оболочек (мукозный барьер).

При развитии инфекции белок Env теряет свою зависимость от обязательного наличия рецепторов CD4 (функция непосредственно рецептора) и CCR5 (функция корецептора) на клеточной мембране, вследствие чего происходит заражение большего спектра клеток.

Малое количество шипов белка Env (от 7 до 14) возможно является приспособлением к действию гуморального иммунного ответа путем ограничения множественного связывания с Т-клеточными рецепторами и недопущения двухвалентного взаимодействия с иммуноглобулинами.

При ВИЧ-инфекции не функционирующие Env белки предоставляют свои эпитопы для антител, не обладающих нейтрализующей активностью. Дефектные формы Env нужны для уменьшения шансов взаимодействия В-клеток с функциональными тримерами [3].

Когда развивается иммунодефицит, у Env снижается резистентность, плотность укладки ослабляется, из-за этого на поверхность мембраны выставляются новые эпитопы для нецелевого иммунного ответа, ингибирующего выработку нейтрализующих антител.

Главным механизмом устойчивости ВИЧ к действию иммунной системы является обильное и многостадийное гликозилирование Env белка [4]. (Рис.1) При олигомеризации Env-белка в тримерные структуры возникают области, в которых сильно осложнен процесс наращивания полиманнозных гликанов. А так как непосред-

ственно в тяжелодоступных участках Env присутствуют уязвимые эпитопы, то упомянутые гликаны еще больше затрудняют их распознавание антителами. Надо отметить, что некоторые иммуноглобулины способны узнавать некоторые гликаны на белке Env, но нейтрализующая активность у них практически отсутствует [2]. Это будет препятствием для разработки вакцин, где нативный белок Env является основным антигеном.

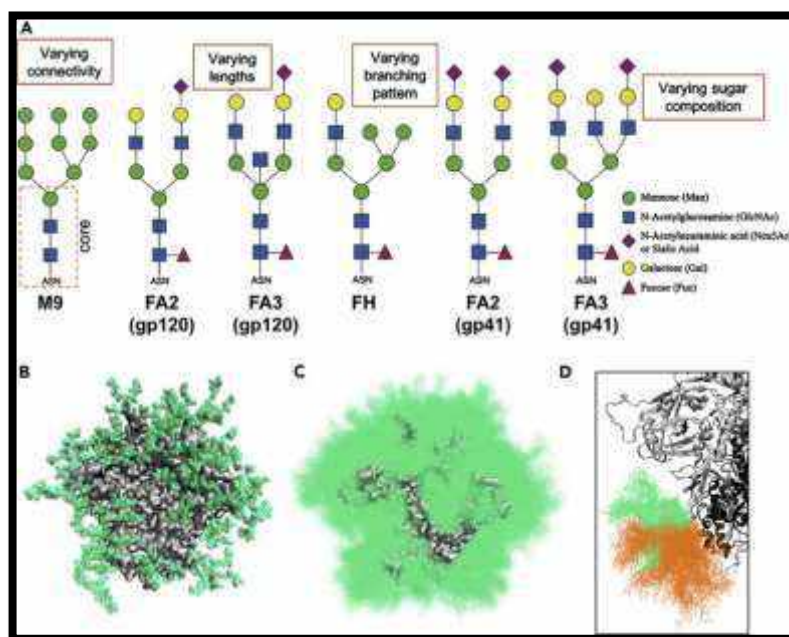


Рис. 1 – Варианты гликанов и уровень их содержания на Env-тримере

Иммунная реакция (клеточная и гуморальная) развивается довольно быстро, но она неэффективна в контроле репликации вируса. К тому же отмечается раннее развитие гиперцитокинемии. Но в острой фазе инфекции это будет иметь негативный эффект за счет стимуляции иммунной системы, которая при репликации вируса уничтожит CD4+ Т-клетки. Эти процессы происходят по истечении двухнедельного периода от начала инфекции.

Антитела нейтрализующего спектра образуются в организме в качестве реакции на штамм ВИЧ, полученный в результате трансмиссии. Это будет ингибировать вирус, но вызовет возникновение приспособительных мутаций в гене белка Env, что приведет к образованию иного иммуноварианта ВИЧ. В ответ на это сформируются новые нейтрализующие иммуноглобулины, что будет стимулом для дальнейших мутаций вируса. По прошествии двух-трех лет различные иммуноглобулины нейтрализующего спектра обнаруживаются примерно у трети пациентов с длительно протекающей ВИЧ-инфекцией, но они не демонстрируют эффективности действия.

Существует короткий промежуток времени после заражения организма вирусом, когда простимулированная иммунная система может подавить развивающуюся инфекцию. Но вакцины на основе Т-клеток, вводимые пациентам, уже стимулируют иммунную реакцию по прошествии этого периода, и они оказываются неэффективными.

Недавно опубликованное исследование показывает, что сочетание нового подхода к созданию РНК-вакцины и многофазной иммунизации обеспечивает формирование нейтрализующих антител у макак (в 79% случаев), однако сформированный иммунитет сохранялся определенный короткий промежуток времени, после чего начинал снижаться [6]. (Рис. 2)

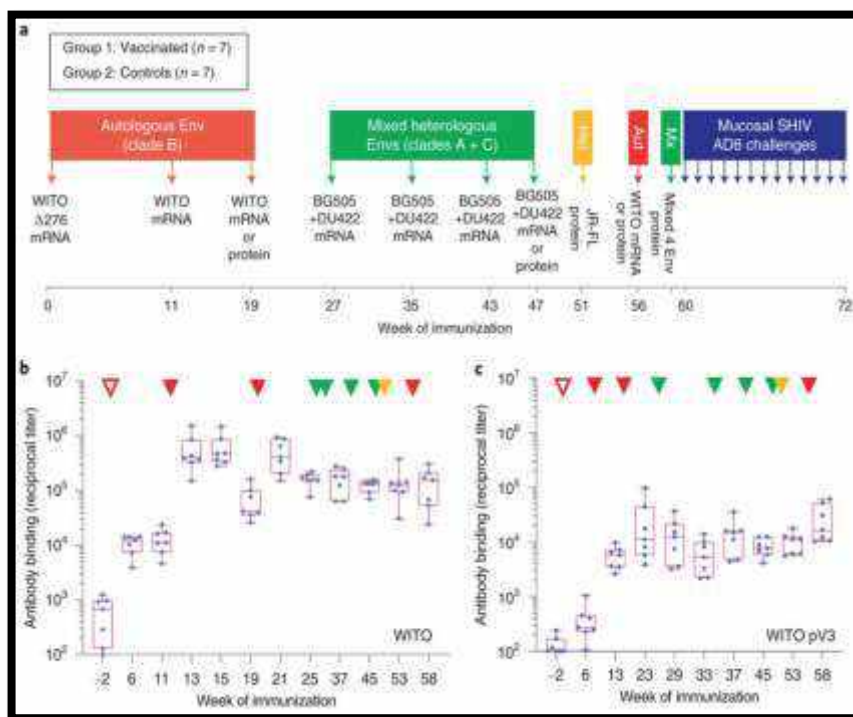


Рис. 2 – Результаты вакцинации макак

Выводы:

1. Показано наличие многочисленных механизмов устойчивости ВИЧ к действию иммунной системы, связанных с тримерами белка Env, и отсутствие данных о развитии естественного иммунитета, ведущего к уничтожению ВИЧ либо препятствующего развитию сопутствующих инфекций.

2. Необходима разработка иных методов иммунизации, способствующей развитию эффективного иммунного ответа на ВИЧ. Публикации последних лет показывают, что ведется активная работа в этом направлении.

3. Ключевым фактором является высокая скорость мутирования вируса и создание большого количества его иммуновариантов, вследствие чего иммунитет просто не успевает вырабатываться.

Литература

1. Взорв, А. Н. Устойчивость ВИЧ и его взаимоотношения с иммунной системой / А. Н. Взорв // Природа. – 2018. – №10. – С. 18–27.
2. Lanteri M., Giordanengo V., Hiraoka N. et al. Altered T cell surface glycosylation in HIV-1 infection results in increased susceptibility to galectin-1-induced cell death // *Glycobiology*. 2003; 13(12): 909–918. DOI: 10.1093/glycob/cwg110.

3. Moore P. L., Crooks E. T., Porter L. et al. Nature of nonfunctional envelope proteins on the surface of human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virol.* 2006; 80(5): 2515–2528. DOI: 10.1128/JVI.80.5.2515-2528.2006.

4. Quan F. S., Sailaja G., Skountzou I. et al. Immunogenicity of virus-like particles containing modified human immunodeficiency virus envelope proteins // *Vaccine.* 2007; 25(19): 3841–3850. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.107.

5. Vzorov A. N., Weidmann A., Kozyr N. L. et al. Role of the long cytoplasmic domain of the SIV Env glycoprotein in early and late stages of infection // *Retrovirology.* 2007; 4: 94. DOI: 10.1186/1742-4690-4-94.

6. Zhang, P., Narayanan, E., Liu, Q. et al. A multiclade *env-gag* VLP mRNA vaccine elicits tier-2 HIV-1-neutralizing antibodies and reduces the risk of heterologous SHIV infection in macaques // *Nat Med.* 2021; 27: 2234–2245. DOI: 10.1038/s41591-021-01574-5.