

УДК 616.98:578.828.6

ББК 55.145-4-5

X15

Автор:

Рахим Мусаевич Хаитов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Рецензенты:

Александр Леонидович Гинцбург — академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;

Владимир Александрович Козлов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российского цитокинового общества, научный руководитель ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»;

Валерий Александрович Черешнев — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российского научного общества иммунологов, директор Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Иллюстрации:

Алла Юрьевна Закурдаева — художник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Хаитов Р.М.

X15 СПИД / Р.М. Хаитов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 496 с.

ISBN 978-5-9704-4482-5

Книга представляет собой уникальный систематический труд, посвященный диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции/СПИДа, противодействие которым входит в число приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. Рассмотрены история проблемы, характеристики ВИЧ, патогенез ВИЧ-инфекции/СПИДа, современная диагностика и подходы к лечению заболевания, эволюция этих подходов, приведены данные о высокой эффективности современных препаратов на фоне минимальных побочных эффектов. Большое внимание уделено распространению ВИЧ, иммуногенетике устойчивости и чувствительности к ВИЧ-инфекции, проанализированы современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции, освещены результаты медико-социологического анализа отношения в обществе к ВИЧ-инфицированным людям, их социологические характеристики, оценена готовность населения к вакцинации против ВИЧ-инфекции. Своевременная диагностика имеет решающее значение для расширения доступа к лечению, профилактике, уходу и поддержке пациентов при ВИЧ-инфекции. Полноценный доступ к антиретровирусной терапии ведет к снижению темпов распространения ВИЧ-инфекции, благодаря чему уменьшаются негативные социально-экономические последствия эпидемии. Перспективные разработки в области биомедицинской профилактики и комплексной терапии способствуют созданию более эффективных стратегий противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа и последующего достижения ее контроля, что является существенным вкладом в обеспечение биобезопасности страны.

Книга предназначена для научных сотрудников и врачей различных специальностей, а также для студентов медицинских и биологических вузов.

УДК 616.98:578.828.6

ББК 55.145-4-5

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2017

© Закурдаева А.Ю., иллюстрации, 2017

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2018

ISBN 978-5-9704-4482-5

Оглавление

Список сокращений.....	12
Предисловие к новому изданию	16
Предисловие к первому изданию	17
Глава 1. История предмета (<i>Р. М. Хаитов</i>)	19
1.1. Идентификация ВИЧ-инфекции/СПИДа как самостоятельного заболевания	20
1.2. Выделение вируса-возбудителя СПИДа — ВИЧ (HIV)	21
1.3. Основные этапы исследований ВИЧ-инфекции/СПИДа, разработки средств и стратегий противодействия заболеванию, перспективы контроля эпидемии.....	23
1.4. Современное состояние глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа.....	29
Список литературы	34
Глава 2. Состав и строение ВИЧ (<i>Р. М. Хаитов</i>)	38
2.1. Строение вириона ВИЧ	38
2.2. Строение генома ВИЧ	41
2.3. Ген <i>env</i> (envelope) и его продукты.....	43
2.4. Ген <i>gag</i> (group-specific antigens) и его продукты — группоспецифические антигены.....	46
2.5. Ген <i>pol</i> (polymerase) и его продукты.....	48
2.6. Регуляторные гены ВИЧ и их продукты	49
2.6.1. Ген <i>gag</i> (transactivator of transcription)	50
2.6.2. Ген <i>rev</i> (regulator of virus)	51
2.6.3. Ген <i>nef</i> (negative factor).....	52
2.6.4. Ген <i>vif</i> (viral infectivity factor)	54
2.6.5. Ген <i>vpr</i> (virus protein R).....	54
2.6.6. Ген <i>vpu</i> (virus protein U)	55
2.6.7. Ген <i>vpx</i> (virus protein X).....	56
2.7. Генетическая изменчивость ВИЧ	57
2.7.1. Генетическое разнообразие ВИЧ.....	57
2.7.2. Ошибки обратной транскриптазы и рекомбинация.....	59
2.7.3. Высокий уровень продукции ВИЧ-1 <i>in vivo</i> и генетическое разнообразие.....	59
2.7.4. Классификация ВИЧ-1	60
Типы ВИЧ.....	61
Группы ВИЧ.....	61
Субтипы ВИЧ-1	62
Подтипы (суб-субтипы) ВИЧ-1	62
Рекомбинантные формы ВИЧ	62
Распространение вариантов ВИЧ-1 в мире.....	67
Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Российской Федерации и стран бывшего Советского Союза	69
2.8. Лабораторные изоляты ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Стандартизованные панели штаммов вирусов.....	70
Список литературы	72
Глава 3. Происхождение вируса иммунодефицита человека. Исследования по разработке экспериментальных моделей ВИЧ-инфекции (<i>Р. М. Хаитов</i>).....	84
3.1. Систематика ВИЧ. Лентивирусы животных.....	84
3.2. Разновидности ВИЧ. Родственные вирусы обезьян.....	85
3.3. Происхождение вируса иммунодефицита человека.....	85
3.4. Подходы к разработке моделей ВИЧ-инфекции/СПИДа на животных.....	89
3.4.1. Факторы, ограничивающие репликацию ВИЧ-1.....	90
Белки TRIM5.....	90
Белки APOBEC3.....	90

Тетерин.....	90
SAMHD1.....	91
3.4.2. Модели на малых лабораторных животных.....	91
Кошки и вирус иммунодефицита (FIV).....	91
Кролики, инфицированные ВИЧ-1.....	92
Модели на основе гуманизированных мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID-hu.mouse — Severe combined immunodeficiency-humanized mouse).....	92
Мыши scid-hu—Thy/Liv.....	93
Мыши sc/d-hu—PBL.....	94
Мыши NOD <i>scid</i> и NOD <i>scid ll2rg—/—</i>	94
Мыши BLT.....	94
Мыши <i>Rag2—/—ll2rg—/—</i>	95
3.4.3. Модели на обезьянах.....	95
Природные хозяева SIV.....	96
Неприродные хозяева SIV.....	96
Макаки резус.....	96
Свинохвостые макаки.....	97
Макаки <i>Cynomolgus</i>	98
3.4.4. SIV и рекомбинантные инфицирующие штаммы SHIV.....	98
Варианты SIV.....	98
Инфицирующие штаммы вируса иммунодефицита обезьян (SIV) SIVmac239 и SIVmac251.....	99
SIVmac32H.....	100
SIVsmE543-3 и SIVsmE660.....	100
SIVsmmPBj14.....	100
SIVmne.....	101
3.4.5. Вирусы SHIV (Simian Human Immunodeficiency Virus).....	101
Варианты SHIV, экспрессирующие гликопротеины Env ВИЧ-1.....	101
Варианты SHIV, экспрессирующие <i>pol</i> ВИЧ-1.....	102
3.4.6. Вирусы stHIV (simian-tropic HIV).....	103
3.4.7. Заключение.....	103
Список литературы.....	104
Глава 4. Биология ВИЧ-инфекции (Р.М. Хаитов).....	ПО
4.1. Поверхностные клеточные рецепторы, опосредующие вход ВИЧ в клетку.....	ПО
4.1.1. С04-рецептор.....	ПО
Структура и свойства CD4.....	112
Растворимые формы CD4.....	114
4.1.2. Корекцепторы и их значение для проникновения ВИЧ в клетку.....	116
Корекцептор CXCR4.....	118
Корекцептор CCR5.....	118
Полиморфизм хемокиновых рецепторов и его связь сВИЧ-инфекцией.....	119
4.1.3. Другие рецепторы ВИЧ.....	120
4.2. Клетки-мишени ВИЧ-1.....	120
4.2.1. Т-лимфоциты.....	122
4.2.2. Моноциты/макрофаги.....	123
4.2.3. Дендритные клетки.....	123
4.2.4. Тимоциты и стволовые кроветворные клетки.....	124
4.2.5. В-лимфоциты.....	125
4.2.6. Гранулоциты.....	126
4.2.7. Мегакариоциты.....	126
4.2.8. Клетки кишечника.....	127
4.2.9. Нейроны.....	127
4.2.10. ВИЧ-инфекция ткани плаценты.....	128
4.2.11. Взаимодействие ВИЧ со сперматозоидами.....	128
4.2.12. Другие клетки.....	128
4.2.13. Клеточный тропизм и изменения ВИЧ-1 в различных тканях.....	129
4.3. Проникновение ВИЧ-1 в клетку.....	130
4.3.1. Взаимодействие Env ВИЧ-1 с рецептором CD4.....	130
4.3.2. Взаимодействие Env ВИЧ-1 с корекцепторами.....	133

Роль области V3 и других участков гликопротеина gp120 в связывании ВИЧ-1 с корецепторами	134
Особенности связывания ВИЧ-1 с корецепторами.....	136
Вариабельность использования корецепторов <i>in vivo</i> и фенотипы ВИЧ-1	137
4.3.3. Слияние ВИЧ-1 и клетки-мишени.....	141
Структура ядра молекулы gp41 в активном (фузогенном) состоянии.....	141
N-концевой участок gp41 ВИЧ как пептид слияния вирусной оболочки с мембраной клетки-мишени.....	142
ВИЧ-индуцированное слияние мембран.....	143
4.4. Разделение вириона ВИЧ.....	144
4.4.1. Синтез вирусной ДНК (обратная транскрипция РНК ВИЧ)	144
4.4.2. Перенос преинтеграционного комплекса в ядро клетки.....	145
4.5. Интеграция провируса.....	146
4.6. Поздняя фаза жизненного цикла ВИЧ.....	146
4.6.1. Регуляция экспрессии генома ВИЧ	146
4.6.2. Регуляция латентности и активация провируса	149
Продуктивная ВИЧ-инфекция	150
Механизмы, усиливающие переход ВИЧ в латентное состояние.....	151
Влияние эпигенетических модификаций на инициацию транскрипции	151
Транскрипционная интерференция	152
Контроль транскрипции генома ВИЧ фактором Р-TEFb.....	152
Регуляция экспрессии и активности фактора Р-TEFb.....	153
Ассоциация суперэлонгационного комплекса с Tat ВИЧ и активация транскрипции генома вируса.....	154
Регуляция латентности ВИЧ-1 и подходы к терапии	154
4.7. Морфогенез ВИЧ-1: сборка, отпочковывание и созревание вирионов.....	156
4.7.1. Формирование вириона и упаковка РНК.....	157
4.7.2. Перенос вирусных белков и встраивание их в вирион	157
4.7.3. Перенос вирусной РНК и встраивание ее в вирион.....	158
4.7.4. Сборка вирионов ВИЧ-1.....	159
4.7.5. Отпочковывание вирионов ВИЧ-1	159
Поздние домены и использование ESCRT-опосредованного механизма.....	159
Сборка комплекса ESCRT и отделение вириона	160
4.7.6. Созревание вирионов ВИЧ-1	160
Архитектура зрелого вириона ВИЧ-1	160
Вирусный капсид.....	161
Вирусная протеаза.....	161
Динамика созревания вириона	161
4.7.7. Высвобождение вируса и межклеточная передача.....	162
Сборка и отпочковывание вируса на плазматической мембране.....	162
Вирусологический синапс, мембранные мостики и межклеточная передача.....	162
Список литературы	163
Глава 5. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции/СПИДа (Р.М. Хаитов, /10. Гудима).....	189
5.1. Входные ворота ВИЧ-инфекции	189
5.2. Начало инфекционного процесса и начало иммуносупрессии	190
5.3. Система гуморального иммунитета при ВИЧ-инфекции.....	191
5.3.1. Первичный гуморальный ответ на ВИЧ-1 в период ранней инфекции	191
5.3.2. ВИЧ-специфические антитела в период хронической инфекции.....	192
5.3.3. Регуляция переключения классов иммуноглобулинов	192
5.3.4. Субклассы ВИЧ-специфических TgG.....	193
5.3.5. ВИЧ-связывающие антитела и удаление вируса	194
5.3.6. Клиническая значимость изотипов ВИЧ-специфических антител	194
5.3.7. Время и частота индукции широконейтрализующих IgG-антител.....	195
5.3.8. Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность и антителозависимое клеточноопосредованное вирусное ингибирование	196
5.3.9. Активация системы комплемента при ВИЧ-инфекции.....	199
5.3.10. Комплемент-опосредованный лизис вирионов ВИЧ-1.....	199

5.3.11. Защита ВИЧ-1 от комплемент-опосредованного лизиса	199
5.3.12. Фагоцитоз, опосредованный ВИЧ-специфическими антителами	199
5.3.13. Усиление инфекции ВИЧ-специфическими антителами	200
5.3.14. Комплемент-опосредованное усиление ВИЧ-инфекции.....	201
5.3.15. Нейтрализующие антитела и перспективы их применения для превенции и терапии ВИЧ-инфекции.....	201
5.3.16. В-клетки при ВИЧ-инфекции	206
В-клеточный иммунный ответ при ВИЧ-инфекции	206
Прямое действие ВИЧ-инфекции на В-клетки	207
Непрямое действие ВИЧ-инфекции на В-клетки	208
ВИЧ-индуцированная гиперреактивность В-клеток.....	208
ВИЧ-индуцированная лимфопения	209
Истощение В-клеток, ассоциированное с ВИЧ-инфекцией	209
Нарушения функционирования В-клеток, которые могут быть скорректированы в результате АРТ.....	210
Нарушения функционирования В-клеток, которые не корректируются в результате АРТ	212
Незрелые транзиторные В-клетки	212
Активированные В-клетки.....	213
5.4. Т-система иммунитета при ВИЧ-инфекции.....	213
5.4.1. CD4 ⁺ -Т-клетки при ВИЧ-инфекции	214
Динамика CD4 ⁺ -Т-клеток при ВИЧ/SIV-инфекции.....	215
Связь истощения CD4 ⁺ -Т-клеток с развитием хронической ВИЧ-инфекции	216
Дисбаланс субпопуляций CD4 ⁺ -Т-клеток.....	218
Нарушение гомеостаза CD4 ⁺ -Т-клеток и восстановление иммунной системы в результате применения антиретровирусной терапии	219
5.4.2. CD8 ⁺ -Т-клетки при ВИЧ-инфекции	220
Цитотоксическая функция CD8 ⁺ -Т-клеток	221
Интерферон-γ	221
Интерлейкин-2	221
Фактор некроза опухолей-α.....	222
Цитотоксические ингибиторные механизмы.....	222
Нецитотоксические ингибиторные механизмы	222
CD8 ⁺ -Т-клетки и потенциальные корреляты иммунной защиты.....	223
Полифункциональные Т-клетки.....	223
Цитотоксичность и перфорин.....	224
Повышение экспрессии перфорина и полифункциональность.....	224
5.4.3. CD8 ⁺ -Т-клеточный ответ при острой ВИЧ-инфекции.....	225
5.4.4. CD8 ⁺ -Т-клеточный ответ в слизистой оболочке кишечника и лимфатических узлах	225
5.4.5. Транскрипционная регуляция функционирования и дифференцировки CD8 ⁺ -Т-клеток.....	225
Транскрипционные факторы T-bet и Eomes	226
Транскрипционный фактор Runx3.....	226
Транскрипционные факторы Blimp-1 и Bcl-6.....	227
Транскрипционные факторы в экспериментальных моделях хронической ВИЧ-инфекции	227
Регуляция функционирования CD8 ⁺ -Т-клеток человека факторами транскрипции.....	227
5.5. Дендритные клетки и НК-клетки при ВИЧ-инфекции.....	228
5.5.1. Дендритные клетки — участники врожденного и адаптивного иммунитета.....	228
5.5.2. Связывание и распознавание ВИЧ-1 рецепторами дендритных клеток.....	229
Рецепторы входа ВИЧ-1.....	229
Врожденное распознавание ВИЧ-1 дендритными клетками	229
TLR-опосредованные сигналы и репликация ВИЧ-1 в дендритных клетках	229
Аутофагия и распознавание ВИЧ-1.....	230
5.5.3. Нарушение отвечаемости дендритных клеток и снижение их уровня при ВИЧ-инфекции.....	231
Нарушение функционирования мДК	231

Нарушение функционирования пДК.....	232
5.5.4. НК-клетки и ВИЧ-инфекция.....	232
НК-клетки и их рецепторы.....	232
НК-клетки и противовирусный ответ	233
Нарушение фенотипа и функционирования НК-клеток при ВИЧ-инфекции	233
5.5.5. Молекулы KIR и HLA-Bw4 801	235
KIR3DS1 и HLA-Bw4 801	235
KIR3DL1 и HLA-Bw4 801	235
5.5.6. Взаимодействие дендритных клеток и НК-клеток при ВИЧ-инфекции.....	235
5.5.7. Применение дендритных клеток и НК-клеток для вакцинации	236
5.6. Влияние ВИЧ-инфекции на нервную систему.....	237
5.6.1. Нейротоксичность растворимого gp120	237
5.6.2. ВИЧ-ассоциированные неврологические расстройства	238
5.6.3. ВИЧ-инфекция мозга и клетки ЦНС.....	239
5.6.4. Активация макрофагов и передача сигналов.....	239
5.6.5. Подходы к терапии ВАНР: модуляция активности макрофагов.....	240
5.6.6. Подходы к терапии ВАНР: модуляция мкРНК.....	241
5.7. Патологические процессы в слизистых оболочках, обусловленные ВИЧ-инфекцией.....	242
5.7.1. Клетки-мишени в слизистых оболочках, вовлеченные в ранние этапы передачи ВИЧ (SIV).....	242
5.7.2. Ранний иммунный ответ на ВИЧ в репродуктивном тракте	243
5.7.3. Желудочно-кишечный тракт и ВИЧ-инфекция.....	244
5.7.4. Микробная транслокация.....	246
5.7.5. Ключевые субпопуляции иммуноцитов, вовлеченные в патогенез ВИЧ-инфекции в слизистых оболочках.....	247
Т _H 1- и Т _H 2-клетки.....	247
Т _H 17-клетки	247
Т-регуляторные клетки (Treg).....	248
Пролиферирующие CD4 ⁺ -Т-клетки.....	248
Фолликулярные Т-хелперы.....	248
Вирус-специфические CD8 ⁺ -Т-клетки и ЦТЛ-ответ	249
Клетки врожденного иммунитета.....	250
Гуморальный иммунный ответ против ВИЧ-1	251
Список литературы	252

Глава 6. Генетические основы устойчивости и чувствительности к ВИЧ-инфекции

(Р.М. Хаитов, Г.О. Гудима).....	277
6.1. Генетический полиморфизм человека и устойчивость к ВИЧ-инфекции/СПИДу.....	277
6.2. Генетические факторы, влияющие на вход ВИЧ в клетку.....	277
6.2.1. Гены рецепторов хемокинов.....	277
Ген рецептора CXCR4	282
Ген рецептора CCR5	282
Ген рецептора CCR2	283
Ген рецептора DC-SIGN (CD209).....	283
Ген рецептора DARC (CD234)	284
6.2.2. Гены хемокинов — лигандов корецепторов.....	284
Ген CCL5 (SCYA5) (RANTES, CCL5)	284
Ген CXCL12 (SDF-1, CXCL12).....	285
Ген CCL3 (MIP-1a, CCL3).....	285
Ген CCL4 (MIP-2P, CCL4).....	285
Ген CCL2 (MCP-1, CCL2)	285
6.3. Генетические факторы, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ-1.....	286
6.3.1. Ген опухолевой чувствительности TSG101 (Tumor susceptibility gene 101).....	286
6.3.2. Ген пептидилпролил-изомеразы А (PPIA).....	286
6.3.3. Ген CUL5.....	286
6.3.4. Ген TRIMS.....	287
6.3.5. Гены APOBEC3.....	287
6.4. Генетические факторы, вовлеченные в регуляцию иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию	288

6.4.1. Гены <i>HLA</i> класса I.....	288
Аллельные варианты <i>HLA-B*57</i>	288
Аллельные варианты <i>HLA-B*27</i>	289
Аллельные варианты <i>HLA-B*35</i>	290
Неклассические гены <i>HLA</i>	290
Супертипы и гаплотипы <i>HLA</i>	290
6.4.2. Гены <i>HLA</i> класса II.....	291
6.4.3. Гены <i>KIR</i>	292
6.4.4. Другие гены	293
6.5. Популяционные генетические исследования восприимчивости и устойчивости к ВИЧ-инфекции.....	293
Список литературы	296
 Глава 7. Современные аспекты распространения ВИЧ-инфекции (А.Ю. Пронин, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов)	304
7.1. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения в целом и в его отдельных группах.....	304
7.2. Анализ выявляемое™ ВИЧ-инфекции по данным статистической отчетности.....	306
7.3. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в группах риска	317
Список литературы	322
 Глава 8. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции (А.Ю. Пронин, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов)	323
8.1. Тест-системы ИФА	323
8.2. Быстрые тесты.....	325
8.3. Сравнение новых технологий с технологией иммунного блоттинга.....	325
8.4. Распространение тестирования на ВИЧ-инфекцию.....	327
Список литературы	327
 Глава 9. Лечение ВИЧ-инфекции (А.Ю. Пронин, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов).....	328
9.1. Общие принципы лечения ВИЧ-инфекции	328
9.2. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ).....	330
9.2.1. История разработки НИОТ.....	330
9.2.2. Краткое описание препаратов группы НИОТ: особенности и недостатки.....	332
9.2.3. Побочные эффекты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ.....	335
9.2.4. Резистентность к НИОТ	336
9.2.5. Нуклеозидные аналоги в стадии разработки.....	337
9.2.6. Современная нуклеозидная основа: преимущества и недостатки	338
9.3. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	339
9.3.1. Характеристика ННИОТ.....	339
9.3.2. Лекарственные взаимодействия	340
9.3.3. Клинические исследования ННИОТ.....	341
9.3.4. Резистентность к ННИОТ.....	342
9.3.5. Значимость ННИОТ в терапии больных ВИЧ-инфекцией.....	343
9.4. Ингибиторы протеазы (ИП).....	343
9.4.1. Раннее начало АРТ: за и против.....	343
9.4.2. Синдром восстановления иммунной системы.....	344
9.4.3. Резервуары ВИЧ-инфекции и механизмы персистенции	345
9.4.4. Т-клеточный гомеостаз	346
9.4.5. Ингибиторы протеазы и их возможности в терапии ВИЧ-инфекции	347
Первое поколение ИП	348
Второе поколение ИП.....	349
9.5. Ингибиторы слияния ВИЧ. Ингибиторы интегразы ВИЧ	352
9.5.1. Ингибиторы слияния.....	352
9.5.2. Ингибиторы интегразы.....	355
9.6. Антагонисты корецепторов.....	358
9.6.1. Хемокины, хемокиновые рецепторы и их роль в функционировании иммунной системы.....	358
9.6.2. Механизм проникновения ВИЧ в клетку и роль хемокиновых рецепторов	360

9.6.3. Антагонисты CCR5.....	361
9.6.4. Антагонисты CXCR4	365
Список литературы	365

Глава 10. Создание и применение антисмысловых олигонуклеотидов и малых интерферирующих РНК в качестве лекарств нового поколения для терапии вирусных заболеваний (<i>М.Р. Хаитов</i>)	373
10.1. Дизайн антисенс-нуклеотидов.....	373
10.1.1. Выбор нуклеотидной последовательности гена	374
10.1.2. Идентификация кросс-реакторов.....	374
10.1.3. Выбор комплементарных сайтов	374
Корреляция между активностью АСО и функциональными регионами гена.....	374
Влияние вторичных структур АСО и РНК-мишени на энергию их взаимодействия.....	375
Связь активности АСО с мотивом его нуклеотидной последовательности.....	376
Анализ активности АСО вне клеток.....	376
Прогнозирование активности АСО на основе множественных параметров	376
10.1.4. Отсев неактивных АСО.....	378
Мотивы нуклеотидных последовательностей, не обладающие антисенс-активностью.....	378
Анализ кросс-реактивных мишеней.....	378
10.1.5. Проблема полиморфизма гена. Межвидовые АСО.....	378
10.1.6. Общие положения при конструировании АСО.....	381
10.1.7. Сколько АСО нужно использовать в скрининге?.....	381
10.2. Первичный отбор активных АСО	381
Анализ активности АСО.....	382
Кинетическая полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).....	383
Методы анализа, отличные от ОТ-ПЦР.....	384
Выбор метода скрининга.....	384
Положительный и отрицательный контроль при скрининге.....	388
10.3. Дополнительные анализы.....	389
10.3.1. Оценка активности <i>in vitro</i>	389
10.3.2. Оценка активности <i>in vivo</i>	389
10.4. Сравнение активностей <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	389
10.5. Применение антисмысловых технологий в разработке подходов к терапии ВИЧ-инфекции	393
Список литературы	394

Глава II. Молекулярно-биологические подходы к терапии ВИЧ-инфекции (<i>Р.М. Хаитов, Г.О. Гудима</i>).....	397
11.1. Перспективы применения микроРНК для терапии ВИЧ-инфекции	397
11.1.1. МикроРНК и малые интерферирующие РНК.....	397
11.1.2. Нарушение функционирования мкРНК хозяина при ВИЧ-инфекции.....	398
11.1.3. Нарушение регуляции мкРНК хозяина при ВИЧ-инфекции	398
11.1.4. Экспрессия анти-ВИЧ-мкРНК и устойчивость моноцитов к ВИЧ-инфекции	399
11.1.5. МикроРНК человека, комплементарные к генам ВИЧ	400
11.1.6. МикроРНК ВИЧ-1	400
11.1.7. Латентность ВИЧ-1 и клеточные мкРНК	401
11.1.8. МикроРНК и антивирусная терапия.....	401
11.1.9. МикроРНК и HLA-C-опосредованный контроль ВИЧ-инфекции	402
11.1.10. Ограничения терапевтических подходов, основанных на применении мкРНК.....	402
11.2. Перспективы применения технологий редактирования генома для элиминации ДНК ВИЧ-1 из инфицированных клеток	403
11.2.1. Система CRISPR/Cas9 — инструмент генного редактирования и модуляции транскрипции.....	404
11.2.2. CRISPR/Cas9-опосредованная реактивация латентного ВИЧ-1	405
11.2.3. Система CRISPR/Cas9 и редактирование локуса гена CCR5.....	406

11.2.4. Модуляция антисмысловых длинных некодирующих РНК ВИЧ-1 с помощью CRISPR/Cas9.....	407
11.2.5. Ограничения потенциального терапевтического применения системы CRISPR/Cas9	408
Список литературы	409

Глава 12. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа (<i>Р.М. Хаитов, Г.О. Гудима</i>).....	415
12.1. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины.....	415
12.1.1. Живые аттенуированные вакцины	417
12.1.2. Инактивированные вакцины.....	417
12.1.3. Вирусоподобные частицы (ВПЧ)	417
12.1.4. Субъединичные вакцины	418
Субъединичные вакцины на основе компонентов оболочки вируса.....	418
Субъединичные вакцины на основе неструктурных белков ВИЧ-1	419
Конъюгированные субъединичные вакцины.....	419
12.1.5. ДНК-вакцины и рекомбинантные векторные вакцины.....	420
12.1.6. Белки и пептиды слияния.....	424
12.1.7. Сочетания иммуногенов для «прайм-буст»-иммунизации	424
12.1.8. Проблемы и перспективы индукции широконейтрализующих антител против ВИЧ-1 с помощью вакцин	426
12.1.9. Стимуляция CD8 ⁺ -Т-клеточного иммунного ответа против ВИЧ-1 с помощью вакцин.....	429
12.2. Терапевтическая иммунизация против ВИЧ-инфекции/СПИДа.....	429
12.2.1. Пассивный перенос широконейтрализующих антител (пассивная иммунизация)	429
12.2.2. Экспансия эффекторных клеток <i>ex vivo</i>	430
12.2.3. Терапевтические вакцины против ВИЧ-инфекции/СПИДа	431
Терапевтические вакцины против ВИЧ-инфекции/СПИДа на основе вирионов	432
Терапевтические субъединичные вакцины, содержащие белки ВИЧ-1	432
Терапевтические анти-ВИЧ/СПИД-вакцины на основе синтетических пептидов.....	433
Терапевтические ДНК-вакцины	433
Терапевтические вакцины на основе рекомбинантных векторов	434
Терапевтические вакцины на основе дендритных клеток.....	435
12.3. Микробициды	436
12.3.1. Микробициды — топические средства противодействия ВИЧ-инфекции.....	436
12.3.2. Классификация микробицидов.....	437
12.3.3. Клинические исследования микробицидов	440
12.4. Антиретровирусная терапия как компонент биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа.....	442
12.5. Доконтактная профилактика (ДокП, РгЕР) и постконтактная профилактика (ПКП, РЕР) ВИЧ-инфекции	444
12.6. Комбинированные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа.....	447
12.7. Трудности в исследовании и применении стратегий превенции ВИЧ-инфекции.....	447
Список литературы	449

Глава 13. Современный социальный портрет ВИЧ-инфицированного россиянина (<i>А.В. Решетников, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов</i>).....	465
13.1. Эпидемия ВИЧ-инфекции как общемировая проблема	465
13.2. Трансформация социального портрета ВИЧ-инфицированного человека в представлениях россиян.....	467
Список литературы	476

Глава 14. Трансформация социальных установок к проблеме ВИЧ-инфекции/СПИДа в российском обществе и динамика отношения к ВИЧ-инфицированным (<i>А.В. Решетников, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов</i>).....	478
14.1. Борьба с ВИЧ-инфекцией/СПИДом: информирование как основа профилактики и преодоления стигмы в отношении ВИЧ-инфицированных.....	478

14.2. Стигма и дискриминация в отношении ВИЧ-инфицированных	479
14.3. Социологический анализ существующих социальных установок в отношении проблемы ВИЧ-инфекции/СПИДа в российском обществе.....	481
14.3.1. Опасения россиян, связанные с ВИЧ-инфекцией.....	482
14.3.2. Степень информированности россиян о ВИЧ-инфекции.....	483
14.3.3. Оценка эффективности мер профилактики заражения ВИЧ-инфекцией	484
14.3.4. Оценка отношения россиян к ВИЧ-инфицированным лицам.....	484
Список литературы	487
Глава 15. Медико-социологический анализ готовности россиян к вакцинации против ВИЧ-инфекции/СПИДа (А.В. Решетников, Г.О. Гудима, Р.М. Хаитов)	489
Список литературы	494

Предисловие к новому изданию

В 70-х — начале 80-х годов XX века с неудержимой стремительностью и внезапностью, как землетрясение, цунами или глобальный террористический акт, которые потрясают огромные регионы, на мир обрушился смертельно опасный вирус иммунодефицита человека — ВИЧ. С 1981 г., когда вызываемое им заболевание — синдром приобретенного иммунодефицита — было выделено в отдельную нозологию, в Институте иммунологии начались исследования по этой проблеме. Работы по иммунологии ВИЧ-инфекции, созданию новых методов диагностики и лечения были в разгаре уже в 1983 г. В 1992 г. опыт международных и отечественных исследований был обобщен нами в книге «СПИД» — первой русскоязычной монографии по этой проблеме.

После публикации первого издания книги «СПИД» прошло 25 лет. За это время произошел колоссальный скачок в исследовании этой проблемы. Во-первых, разработаны и широчайшим образом внедрены в клиническую практику точные методы иммуно- и генодиагностики. Во-вторых, разработаны новые лекарственные препараты, врачи научились адекватно их применять. Поэтому сегодня при правильном лечении ВИЧ-инфицированные пациенты практически не умирают от СПИДа. В-третьих, создаются, разрабатываются и испытываются все более успешные кандидатные вакцины и микробициды.

Все это побудило нас к подготовке нового издания книги. Новое издание практически полностью обновлено, переработано и существенно дополнено.

Кстати, о русской аббревиатуре «СПИД» (английская AIDS была предложена в 1981 г.). С начала 80-х годов прошлого века в советской (русской) научной литературе появились различные сокращения названия новой болезни: ПИДС (приобретенный иммунодефицитный синдром), СПИН (синдром приобретенной иммунной недостаточности) и др. Когда я заинтересовался проблемой и инициировал научно-исследовательскую работу по AIDS в Институте иммунологии в 1982 г., я начал размышлять о русском варианте аббревиатуры AIDS, которая должна быть благозвучной и легко запоминающейся. Раздумывая над этим вопросом, я вспомнил слова солиста популярной в то время музыкальной группы «Вопей М». Отвечая на вопрос о названии ансамбля, он говорил, что «Вопей М» — очень удачное название, потому что звучит «как звук оборвавшейся струны» и легко запоминается. Я стал составлять различные сокращения. С моей точки зрения, наиболее удачной аббревиатурой оказалось «СПИД», ведь буква «Д» действительно «звучит». Я написал довольно много статей с использованием аббревиатуры «СПИД» (Хаитов Р.М., 1982—1987 гг.)

и с 1984—1987 гг. в русской литературе, как оказалось, навсегда, укоренилась аббревиатура «СПИД».

Нашей «новеллой» является предложенный абсолютно новый подход к созданию вакцин против ВИЧ-инфекции/СПИДа (см. соответствующую главу), создание оригинальных диагностических систем на основе синтетических пептидов ВИЧ (см. соответствующую главу).

В книге проанализированы вопросы современной диагностики и профилактики ВИЧ-инфекции. Большое внимание уделено распространению ВИЧ, иммуногенетике устойчивости и чувствительности к ВИЧ-инфекции, проанализированы современные стратегии профилактики, освещены результаты медико-социологического анализа отношения в обществе к ВИЧ-инфицированным людям, их социологические характеристики, оценена готовность населения к вакцинации против ВИЧ-инфекции. Своевременная диагностика имеет решающее значение для расширения доступа к лечению, профилактике, уходу и поддержке пациентов при ВИЧ-инфекции.

Рассмотрены подходы к лечению ВИЧ-инфекции, эволюция этих подходов, приведены данные о высокой эффективности современных препаратов на фоне минимальных побочных эффектов.

Полноценный доступ к антиретровирусной терапии ведет к снижению темпов распространения ВИЧ-инфекции, благодаря чему уменьшаются негативные социально-экономические последствия эпидемии. Перспективные разработки в области биомедицинской профилактики и комплексной терапии способствуют созданию более эффективных стратегий противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа и последующего достижения ее контроля.

Монография представляет собой уникальный труд, посвященный диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции, противодействие которой представляет собой одну из важнейших задач мирового и отечественного здравоохранения.

Книга будет полезна не только узким специалистам, но и всем интересующимся современными проблемами биомедицины, иммунологии, вирусологии, вакцинологии, причем не только врачам и биологам, но и студентам и аспирантам медицинских и биологических вузов.

Многое из вышеизложенного наработано с нашими сотрудниками и коллегами: Г.А. Игнатьевой, Э.В. Карамовым, Н.Н. Богачанской, С.В. Павловым, Н.В. Присяжной, которым выражаю глубокую благодарность.

Академик РАН Р.М. Хаитов