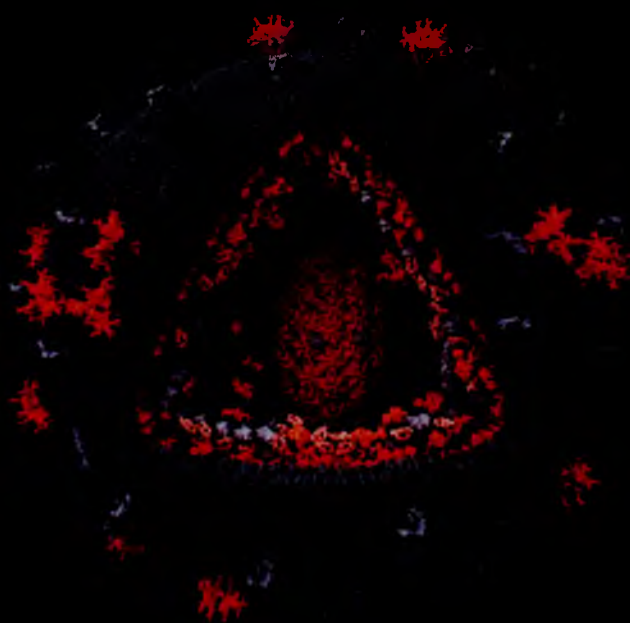


М. В. СУПОТНИЦКИЙ

СЛЕПЫЕ ПЯТНА ВАКЦИНОЛОГИИ



М. В. СУПОТНИЦКИЙ

СЛЕПЫЕ ПЯТНА ВАКЦИНОЛОГИИ

Москва
РУССКАЯ ПАНОРАМА
2016

Издание осуществлено при финансовой поддержке
Федерального агентства по печати и массовым коммуникациям
в рамках Федеральной целевой программы «Культура России»
(2012–2018 годы)

Рецензент:

И. В. Богадельников, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Автономной республики Крым (АРК; с 21 марта 2014 г. – Крымский федеральный округ Российской Федерации), лауреат премии Совета министров АРК, заведующий курсом детских инфекционных болезней Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского

Супотницкий М. В.

С89 Слепые пятна вакцинологии. Монография. – М.: НП ИД «Русская панорама», 2016. – 240 с.: ил., библи.

ISBN 978-5-93165-368-6

Монография восполняет пробелы в сведениях по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, характерные для отечественных учебников для медицинских ВУЗов. Впервые рассматриваются феномены антигенного импринтинга, антителозависимого усиления инфекции и генетические особенности человека, обычно не учитываемые при массовых вакцинациях населения. Особое внимание уделяется их роли в снижении эффективности вакцинации и развитии тяжелых поствакцинальных осложнений. Также впервые рассмотрены история создания, типы, способы конструирования контрацептивных вакцин и признаки их скрытого применения для массовой стерилизации населения. Акцентируется внимание на особенностях ВИЧ-инфекции, исключающих возможность создания и применения ВИЧ-вакцин. Книга продолжает обсуждение проблем биологической безопасности России, начатое в монографии «Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений» (2013).

Монография рассчитана на широкий круг читателей. Особенно полезной она будет студентам старших курсов биологических и медицинских факультетов ВУЗов, врачам-инфекционистам, эпидемиологам и организаторам здравоохранения, желающим расширить свой кругозор за пределы учебников.

На переплете: 3D-модель Human Immunodeficiency Virus. Разработка студии научной графики, анимации и моделирования «Visual Science» под руководством И. Константинова

ISBN 978-5-93165-368-6

© Супотницкий М. В., 2016
© НП ИД «Русская панорама», 2016

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Богадельников И. В.</i> Вместо предисловия.....	5
Введение.....	13
Список сокращений.....	19
1. Противоречия типовых представлений об иммунитете.....	23
<i>Типовые представления об иммунитете, декларируемые для врачей (23). Иммуноглобулины и антитела (24). Механизмы, используемые микроорганизмами для уклонения от иммунной системы (29). Иммунные ответы на возбудители инфекций (35)</i>	
2. Феномен антигенного импринтинга.....	39
<i>Установление природы феномена антигенного импринтинга (40). Антигенный импринтинг в пандемию «свиного гриппа» в 2009 г. (46). Антигенный импринтинг при ВИЧ-инфекции (49). Антигенный импринтинг при малярии (51). Антигенный импринтинг при лихорадке Денге (51). Суть феномена антигенного импринтинга (55). Обнаружение феномена антигенного импринтинга (56). Устранение антигенного импринтинга при вакцинации (58)</i>	
3. Феномен антителозависимого усиления инфекции.....	61
<i>Природа феномена антителозависимого усиления инфекции (62). Стадии антителозависимого усиления инфекции (66). Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции (75). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной преобладающим инфекционным процессом (76). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся без предварительной «сенсibilизации» иммунной системы (79). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся в ходе персистирующего инфекционного процесса (81). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной вакцинацией (84). Схема выявления феномена антителозависимого усиления инфекции (87). Устранение феномена антителозависимого усиления инфекции при вакцинации (87)</i>	
4. Генетические ограничения эффективности и безопасности массовых вакцинаций населения.....	92
<i>Устойчивость и восприимчивость к возбудителям инфекционных болезней (92). Главный комплекс гистосовместимости (96). Полиморфизмы генов цитокинов и их рецепторов (105). Клеточные рецепторы, не относящиеся к цитокиновым (109). Врожденная недостаточность функции фагоцитоза (111). Маннозо-связывающий лектин (112). Возможная ассоциация аллелей генов, участвующих в регулировании иммунного ответа с осложнениями, возникающими после вакцинации (112)</i>	

5. Контрацептивные вакцины.....	117
<i>История создания контрацептивных вакцин (117). Основные отличия контрацептивных вакцин от вакцин, используемых для специфической профилактики инфекционных болезней (120). Гормональная регуляция фертильности человека (120). Вакцины, блокирующие образование гамет (122). Вакцины, нарушающие функции гамет (130). Вакцины, блокирующие подвижность и жизнеспособность сперматозоидов (136). Вакцины, нарушающие формирование зародыша и его имплантацию в матку (140). Признаки скрытого применения вакцин контрацепции (149)</i>	
6. Почему мы не победим ВИЧ/СПИД-пандемию вакцинацией	153
<i>Открытие роли ВИЧ в пандемии СПИДа (153). Ретровирусы (154). Транспозлируемые элементы генома человека и вирус иммунодефицита человека (156). Роль транспозлируемых ретрозлементов в эволюции и патологических процессах человека (165). Ретровирусы в эволюционной истории системы иммуноглобулинов человека (170). Иммунные ответы на вирус иммунодефицита человека (171). Комплемент (174). «Антиретровирусные системы» человека (175). Сравнение инфекционных и эпидемических процессов, вызванных вирусом натуральной оспы и вирусом иммунодефицита человека (176). Применимость опыта борьбы с натуральной оспой для борьбы с пандемией ВИЧ/СПИДа (179). Отдаленные последствия применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-позитивных беременных женщин для профилактики ВИЧ-инфекции у детей (182). Ретровирусная эволюция (183). Политический фактор (185). Итоги политизации проблемы ВИЧ/СПИДа (187)</i>	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	189
Приложение 1. Словарь общих терминов.....	191
Приложение 2. Банк нежелательных эффектов, возникающих в ходе конструирования вакцин.....	197
Перечень иллюстраций, приведенных в книге, с указанием на источники	204
Список литературы	207
[Об авторе].....	239

Вместо предисловия

Книга М. В. Супотницкого вскрывает настолько большой пласт умолчаний и искажений в иммунологии и эпидемиологии, что после ее выхода их игнорировать будет уже невозможно. В связи с этим возникает необходимость краткого исторического пояснения затронутых им проблем. О материальном «заразном яде», как о причине возникновения эпидемий, врачи заговорили в эпоху Возрождения (Алессандро Бенедетти, 1445–1512). Его даже называли «вирусом»¹, подразумевая тот же яд (Петрус Форестус, 1521–1597), или «невидимыми семенами, приносящими болезнь» (Парацельс, 1493–1541).

Так на смену миазматическим представлениям о природе эпидемий, монополю продержавшихся со времен Гиппократ (IV в. до н.э.) до пандемии чумы «черной смерти» в 1346–1351 гг., пришло учение о контагии, т. е. о заразном начале, способном передаваться между людьми при контакте больного человека со здоровым. Контагионистическое учение о природе эпидемий окончательно утвердилось в сознании врачей благодаря работе Джироламо Фракасторо (1458–1553) «О контагии, контагиозных болезнях и лечении» (1546), поддержанной Папой Павлом III. Зараза, по Фракасторо, есть материальное начало болезни (т. е. «контагий телесен»).

Однако миазматиками не сдавались. В XIX в. их представляло локалистическое учение о происхождении эпидемий. Они настаивали, что эпидемии вспыхивают только на определенных местностях. Сами того не подозревая, они отстаивали представления о природной очаговости возбудителей инфекционных болезней, но не могли их подтвердить инструментальными методами. Окончательно точка в споре о причинах инфекционных болезней была поставлена после открытия во второй половине XIX в. микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней (Р. Кох (1843–1910), Л. Пастер (1822–1895) и др.), т. е. того самого материального начала болезни, о котором писал Дж. Фракасторо. После открытия роли микроорганизмов в развитии инфекционных болезней, обновленное контагионистическое учение стало общепризнанным.

Попытки некоторых ученых, в том числе известного немецкого гигиениста М. Петтенкофера (1818–1901), настоять на более сложном механизме появления и распространения инфекционных болезней, отвергались медицинским сообществом. Открываемые возбудители инфекционных болезней (чумы, холеры, натуральной оспы и др.) убедительно подтверждали средневековое учение о контагии.

¹ *Virus* (англ.) – заразное начало, зараза, отравка.

Удивительно, но факт, контагионистическое учение о распространении инъекционных болезней, мимикрируя, благополучно дожило и до наших дней. Причина его живучести заключается не только в простоте его восприятия врачами, учеными и руководителями здравоохранения («появился новый вирус, и началась эпидемия»), не только во всем понятной прямолинейности гексагональных мероприятий: противоэпидемических (карантины, изоляция больных и т. п.), санитарно-гигиенических и др.; но и в достигнутых результатах борьбы с эпидемиями и, прежде всего, в эффективном влиянии проникновения возбудителей инфекционных болезней в популяции людей тем разрыва эпидемических цепочек. К тому же учение о контагии применили только к циклическим эпидемиям, прекращающимся самостоятельно по природным причинам, независимым от усилий людей.

Одновременно с микробиологическими и эпидемиологическими исследованиями в XIX в. начали интенсивно и всесторонне изучаться защитные механизмы организма человека, и в том числе те, в которых участвует его иммунная система. Эти исследования привели к ряду открытий, многие из которых были отмечены Нобелевской премией по медицине, но и они в учебных пособиях сложились в простую схему, доступную для восприятия студентов, потеряв множество оттенков знаний, о чем подробно описано в первой главе данной монографии.

На основании работ Э. Дженнера (1749–1821) и Л. Пастера, а также ряда других открытий в иммунологии были сформированы типовые представления об иммунитете, согласно которым иммунитет – это невосприимчивость. Гуморальные и клеточные реакции, развивающиеся в ответ на развитие инфекционного процесса или введение вакцины, имеют только защитный характер.

Последовавшие за открытием в 1930-х гг. пенициллина А. Флемингом (1881–1955) разработка и синтез новых классов антибиотиков, эффективных в отношении большинства открытых к тому времени возбудителей инфекционных болезней, как бы подтвердили правоту контагионистического учения и указали путь решения проблемы лечения инфекционных больных – антибиотикотерапия против контагия.

В практику борьбы с циклическими инфекциями были внедрены принципы асептики и антисептики, разработаны эффективные противоэпидемические мероприятия, такие как обсервация, карантинные мероприятия, широкое применение нашли медикаментозные методы лечения и профилактики, включающие применение антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов, анатоксинов, гамма-глобулинов и вакцин. У многих исследователей появилась иллюзия, что человечеством одержана полная победа над инфекционными болезнями.

К середине XX в. врачебное сообщество уже могло гордиться своими успехами в борьбе с опасными инфекциями. Образцом успешности профилакти-

ческой медицины того времени стала «записанная» целиком на счет вакцинации ликвидация натуральной оспы. Проблема инфекционных заболеваний представлялась врачам как решенная, не требующая проведения дальнейших фундаментальных научных изысканий в инфектологии и иммунологии. ВОЗ ставила амбициозные задачи о полной ликвидации ряда других инфекционных болезней. И мало кто обращал внимание на статистику XVIII–XIX вв., свидетельствующую о том, что оспа со второй половины XVIII в., т. е. до начала массовых вакцинаций, «уходила» сама. Да и опыт ее ликвидации в XX в. показал, что не все так просто обстоит в борьбе с инфекционными заболеваниями. Начатая ВОЗ в 1962 г. глобальная кампания по массовой противосспенной вакцинации не привела к 1967 г. к решающему снижению заболеваемости натуральной оспой населения эндемичных стран. Поэтому с октября 1967 г. эпиднадзор, а не вакцинация, стал основным компонентом второго этапа Программы во всех ее фазах [1–3]². Но снять «розовые очки» «могущества человеческого разума» оказалось сложнее, чем «добить» оспу на угасании одного из ее пандемических циклов.

Сложившиеся тогда представления о лечении и профилактике инфекционных болезней, казавшиеся обоснованными эпидемической практикой и единственно верными, были прописаны во всех учебниках и руководствах, закреплены соответствующими директивами и международными рекомендациями и, принципиально не изменяясь, десятилетиями благополучно перекочевывали из одного научного издания в другое, становясь, по сути, догмой для медицинских работников. Действуют они и по сей день, являясь тормозом для осмысления опасности современной эпидемической ситуации.

С середины XX в. и далее, по мнению М. В. Супотницкого, ученые и врачи начали сталкиваться не только с появлением трудно объяснимых клинических случаев заболеваний, но и с появлением новых возбудителей инфекционных болезней [4], не соблюдающих «правил игры», прописанных им в учебниках и руководствах [5]. Инфекционные процессы, вызываемые этими микроорганизмами, имеют иные закономерности развития (нециклическое течение, отсутствие стерильного иммунитета и др.), чем вызываемые возбудителями инфекций, считающимися «побежденными» или «контролируемыми» вакцинацией (чума, натуральная оспа, корь и др.). Количество таких случаев немалозначительно увеличивалось, и сегодня некоторые инфекционные патологии уже охватили весь мир, достигнув уровня эпидемий и пандемий (герпесвирусная и ВИЧ-инфекции, сывороточные гепатиты В и С, Т-клеточный лейкоз и др.).

Одновременно выяснилась и несостоятельность используемых для борьбы с ними ряда лечебных средств и профилактических мероприятий, которые

² Числа в квадратных скобках указывают на номер публикации в списке, помещенном в конце вводной статьи профессора И. В. Богадельникова.

заныше, при других многочисленных патологиях, были достаточно эффективными, например, применение антибиотиков, специфических иммуноглобулинов и вакцин [6].

Другой особенностью современной эпидемической ситуации оказалось отсутствие селективного давления возбудителей контагиозных инфекций на человеческие популяции. До середины XX в. возбудители высококонтагиозных инфекций (например, натуральной оспы, кори, дифтерии, чумы, гриппа) да и, по-видимому, такие банальные на сегодня возбудители, как стрептококки и стафилококки, оказывали селективное давление на человеческие популяции. Они «выбивали» из популяций в первую очередь индивидуумы, имеющие генетические дефекты иммунной системы [6, 7].

В настоящее время, благодаря успехам медицины, дети и взрослые с дефектами генов иммунной системы не умирают, дают потомство, что приводит к накоплению в различных человеческих популяциях индивидуумов, у которых контакт с инфекцией или другими антигенными раздражителями, не только случайный, но и осознанный, в виде профилактических прививок, дает непредсказуемый, и все чаще плачевный, результат.

Другим важным обстоятельством, обуславливающим появление «неправильно протекающих» инфекционных болезней и не поддающихся ранее эффективной профилактике и терапии, по мнению М. В. Супотницкого, являются недостаточно изученные и уж точно не учитываемые сегодня иммунологические феномены: феномен иммунологического импринтинга, который впервые был описан F. M. Davenport, A. V. Hennessy, T. Fransis в 1953 г., и феномен антителозависимого усиления инфекции, описанный R. A. Hawkes в 1964 г. [7, 8]. Правда, еще в советское время были попытки изучить феномен иммунологического импринтинга при гриппе [9], но в учебники, по которым готовят врачей, его так и не включили, хотя и знали о нем.

Удручает еще и нежелание отечественных ученых не только изучать давно открытые иммунологические феномены, представленные в данной монографии, но и обсуждать их. Так, мои попытки обсудить их в виде вопросов, заданных авторитетным докладчиком, занимающимся проблемами вакцинации детей, на 13-м Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 11–13 декабря 2014 г.), остались без ответа. По мнению автора данной книги, ситуация в отечественной иммунологии сегодня даже хуже, чем в конце XIX в., когда иммунология только формировалась как наука. Но тогда ученые искали истину. Шла борьба между представителями гуморального и клеточного направлений, в 1903 г. объединенных А. Е. Райтом (A. Wright, 1861–1947) в «теорию опсонингов». Сегодня никакой борьбы между научными школами нет, у нас сформировалась, как называет ее М. В. Супотницкий, «политкорретная иммунология», истина особенно никому и не интересна, всех устраивает простой, но зато коммерчески всегда реализуемый вакцинаторский постулат – «поя-

вились специфические антитела, значит, появился иммунитет». Как пример, куда заводят медицину профанация и сокрытие научных знаний, М. В. Супотницкий приводит катастрофическое распространение ВИЧ/СПИД-пандемии, которую до последнего времени нам обещали победить с помощью вакцинации и соблюдения прав человека (см. главу 6).

Немаловажную роль в провалах противоэпидемических мероприятий, по мнению М. В. Супотницкого, играет не учитываемое эпидемиологической наукой изменение эпидемиологической обстановки в целом. Современные представления об эпидемических процессах и методах борьбы с ними сформировались в условиях циклических монопандемий, когда эпидемический процесс вызывался каким-нибудь одним возбудителем, проникшим в человеческие популяции из какого-то активизировавшегося природного очага. Инфекционный процесс имел циклический характер. Выздоровление пациента сопровождалось эрадикацией возбудителя болезни из его организма. У реконвалесцента формировался стерильный иммунитет, очаг угасал, и эпидемия прекращалась. Сегодня же, о чем уже давно настаивает М. В. Супотницкий [5], мы имеем дело с многокомпонентными нециклическими процессами, когда взаимодействие возбудителей инфекционных болезней разных таксонов и клеток иммунной системы носит специфический характер на надклеточном, клеточном и генетическом уровнях. Нециклический инфекционный процесс завершается только со смертью инфицированного пациента; а нециклическая пандемия – с гибелью инфицированного вида. К возбудителям таких инфекционных болезней он относит ВИЧ, возбудителей Т-клеточного лейкоза, гепатитов В и С, герпесвирусы. Применительно к ВИЧ-инфекции следует учитывать еще два десятка ВИЧ-ассоциированных инфекций, включая туберкулез [5–7].

Следующей особенностью современной эпидемической ситуации, по мнению автора книги, является растянутость во времени петель обратной связи осложнений при экспонировании иммунной системы организма человека с некоторыми медицинскими препаратами. Примером является выдаваемое за крупный успех медицинской науки применение ВААРТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Дети, рожденные матерями путем кесарева сечения, получавшими во время беременности высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), считаются неВИЧ-инфицированными (т. е. здоровыми), если при двухкратном исследовании методом ДНК-полимеразной цепной реакции (ДНК-ПЦР) не удалось обнаружить провирусную ДНК-ВИЧ в лимфоцитах периферической крови. Но ситуация с такими детьми обстоит гораздо сложнее. Установлено, что смертность у этих якобы здоровых детей в нео- и постнеонатальном периодах в 5,83 раза выше, чем у здоровых детей. Такие дети реагируют на вакцинацию как дети на ранней стадии ВИЧ-инфекции. У них отмечены снижение антропометрических показателей, задержка нерв-

но-психического развития, хроническая белково-энергетическая недостаточность, анемия и угнетение иммунной системы [11–14].

Отдельного разговора заслуживает проблема вакцинации, являющаяся самой массовой медицинской манипуляцией, проводимой в основном применительно к здоровым детям. Автор данной монографии не принадлежит к модному сегодня антивакцинаторскому движению, а если проанализировать сделанный им разбор контрацептивных вакцин (см. главу 5) и включенное им в монографию приложение 2, нетрудно понять, что он знаком со многими тонкостями конструирования вакцин. Но М. В. Супотницкий обращает внимание на то, что изменившаяся эпидемическая обстановка, накопление в популяциях индивидуумов с мутантными аллелями генов иммунной системы, а также игнорируемые разработчиками вакцин иммунологические феномены, убирают из-под вакцинации научную основу и ограничивают возможности разработчиков новых поколений отечественных вакцин [7, 8].

Тупиковой эту ситуацию делают устаревшие знания по иммунологии и эпидемиологии, которые получают выпускники медицинских ВУЗов; и связь представителей медицинской элиты с фармацевтическим бизнесом, обоюдно заинтересованных в том, чтобы знания основной массы врачей в этих областях медицинской науки были управляемы и не превышали уровня, необходимого для работы в прививочном кабинете. Фармацевтическому бизнесу важно, чтобы врач был просто бесплатным дилером их продукции.

Детальное рассмотрение затронутых выше проблем читатель найдет в монографии М. В. Супотницкого «Слепые пятна вакцинологии» и его же ранее изданной монографии «Эволюционная патология» (2009). Как в России, так и на Украине по этим проблемам им опубликовано более 30 научных статей и обзоров, две монографии. Это огромный и пока еще неоцененный научным сообществом труд!

И хотя автор пишет, что цель его работы всего лишь дополнение знаний по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, по своей сути она представляет новую и глубоко обоснованную систему взглядов на эти процессы.

И в заключение, но не в последнюю очередь, хочу обратить внимание читателей еще на одно, чрезвычайно важное в наш век всеобщей коммерциализации и заказных публикаций, обстоятельство.

Автор монографии «Слепые пятна вакцинологии», известный российский ученый М. В. Супотницкий, более 30 лет проработал в военных НИИ биологического профиля. Он бывший кадровый военный, полковник медицинской службы запаса. Им разработано четыре изобретения по средствам специфической профилактики поражений, вызываемых возбудителями сибирской язвы, сапа и мелиоидоза. В течение последних пяти лет М. В. Супотницкий

работал в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, где осуществляется экспертиза качества медицинских иммунобиологических препаратов и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску их применения. Поэтому его никак нельзя представить сторонним человеком в проблеме безопасности вакцин. Также он никогда не был связан с организациями, имевшими коммерческие интересы в какой-либо сфере медицинского сервиса. Все изложенные в монографии сведения могут быть легко проверены читателями по цитируемой литературе, на чем М. В. Супотницкий всегда настаивает в своих работах. Кстати, и библиография, как обычно, готовится им полно и безупречно. Все вышеизложенное дает основание рассматривать монографию М. В. Супотницкого «Слепые пятна вакцинологии» как научный труд, имеющий огромное научное и практическое значение для общественного здравоохранения, и рекомендовать ее медицинским работникам любого профиля, студентам и преподавателям высших учебных медицинских заведений, работникам научных медицинских учреждений и организаторам здравоохранения.

И.В.Богадельников,
Симферополь,
октябрь 2015 г.

Литература:

- [1] Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы. Женева, декабрь 1979 г. ВОЗ, Женева, 1980.
- [2] Хендерсон Д.А. Победа всего человечества // «Здоровье мира», 1980, май. С. 3–5.
- [3] Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. – М., 1998.
- [4] Андрейчин М.А. Новые этиологические формы инфекционных болезней // «Інфекційні хвороби», 2005, № 1. С. 59–68.
- [5] Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М., 2000.
- [6] Супотницкий М.В. Эволюционная патология. – М., 2009.
- [7] Супотницкий М.В. Неисследованные тупики вакцинации // «Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины», 2011, № 1 (3–4). С. 118–127.
- [8] Супотницкий М.В. «Забытая» иммунология эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов // «Новости медицины и фармации», 2014, № 9–10. С. 19–23; № 11–12. С. 16–20.
- [9] Горбунова А.С. Грипп // Жданов В.М. (ред.) Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. – М.: «Медицина», 1966. Т. VIII; С. 13–60.

- [10] *Шабашова Н.В.* Иммуитет и «скрытые инфекции» // «Русский медицинский журнал», 2004, № 12 (5). С. 362–363.
- [11] *Котова Н.В.* Состояние здоровья детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и протокол их медицинского наблюдения: дис. на соиск. ... д-ра мед. наук. – Одесса, 2008.
- [12] *Lambert C, Genin C.* CD3 bright lymphocyte population reveal gammadelta T-cells // «Cytometry. Part B, Clinical cytometry», 2004, Vol. 61 (1). P. 45–53.
- [13] *Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В., Свиридов В.В., Николаева А.М., Петровских В.П., Афанасьева Т.М., Селезнева Т.С., Мац А.Н.* Попытка иммунокоррекции Аффинной реакцией нарушений ревакцинаторного ответа на АКДС у ВИЧ-негативных детей, рождённых ВИЧ-инфицированными матерями после антиретровирусной химиопрофилактики // «Биопрепараты», 2010, № 4. С. 22–30.
- [14] *Мац А.Н., Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В.* Иммунизация контактных детей и ее коррекция. – Saarbrücken: «LAP Lambert Academic Publishing», 2013.
- [15] *Ясинский А.А., Михеева И.В.* Безопасность иммунизации // Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Ред. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М.. – М., 2011. С. 137–161.

Введение

«Дело не в том, что они не способны увидеть решение. Дело в том, что они не могут увидеть проблему».

Гилберт Кит Честертон

Эту книгу не следует поспешно относить к «антивакцинаторской», на что легко может навести ее название. Необходимость ее написания вызвана отставанием представлений об иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, обычно излагаемых в отечественных учебных пособиях для врачей, от тех, что уже накоплены в зарубежной научной литературе и используются западными исследователями для разработки новых поколений вакцин. В нашей учебной литературе по данным направлениям медицинской науки врачам предлагается упрощенное объяснение механизмов работы иммунной системы, основанное на описании взаимодействия «идеального антигена» с идеальной иммунной системой, что никогда не встречается при инфекционных и поствакцинальных процессах. В такой системе знаний специфическим антителам отводится роль основного фактора иммунитета человека. Его легко демонстрировать в опытах на животных или добровольцах (волонтерах), проведя знак равенства между высоким титром специфических антител у вакцинированного человека и профилактическим действием некой субстанции, которая может называться «вакциной».

Параллельно с упрощенчеством в описании работы иммунной системы человека и понимания того, что есть эффективность и безопасность вакцин, идут еще два процесса:

1) новые знания по иммунологии инфекционных болезней не только не попадают в руководства и учебники, предназначенные для российских врачей, но из них убирают знания, ставшие «ненужными». Например, если в середине 60-х гг. прошлого века в отечественных руководствах еще можно было прочитать об антигенном импринтинге, развивающемся в ответ на гриппозную инфекцию¹, то сегодня спросите об этом феномене любого врача, и он только пожмет плечами;

2) одновременно упрощаются знания по эпидемиологии инфекционных болезней, для борьбы с которыми либо разработаны вакцины (грипп, менингококковая инфекция и др.), либо продолжается имитация их создания (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.).

¹ Тогда его называли «анамнестический иммунный ответ» (см. *Горбунова А.С., 1966*).

Сотни лет врачами считалось, что развитие эпидемий происходит в результате сочетания сложных природных и социальных факторов. Оказывается, и тут все не так! Эпидемии возникают из-за появления «контагия», т.е. «нового вируса»². А этот «вирус» появился либо как-то сам по себе (потому что «новый»), либо его подбросили американцы как «биологическое оружие»³. Как и почему активизировался природный очаг возбудителя инфекционной болезни, каковы границы природного очага, что представляют собой цепочки передачи возбудителя болезни в восприимчивые популяции людей, российскому врачу знать теперь не нужно. Главное для него, вакцинировать как можно больше населения на своем участке вакциной, которую ему дадут «сверху», а успехом вакцинации считается появление специфических антител к возбудителю болезни у вакцинированных пациентов. Вот и весь объем знаний, который ему положен! Оба процесса далеко не безобидны и уже вызвали ряд общероссийских проблем:

1) распространение ВИЧ/СПИДа в России в ожидании, что ученые создадут многократно обещанную вакцину, «которой покончим с ВИЧ/СПИДом как с натуральной оспой»⁴, приобрело необратимый характер. В России в январе 2016 г. зарегистрирован миллион ВИЧ-инфицированных граждан, от СПИДа погибло не менее 200 тыс. россиян⁵;

² Кстати, такие эпидемии после выделения из бюджета денег на «вакцину» заканчиваются так, что их как бы и не было вообще. В декабре 2009 г. после полугодовой шумной кампании в российских СМИ, что «свиной грипп» перейдет в «испанку», выделение 4,2 млрд рублей на «вакцину» без тендера разом сняло эту проблему с экранов телевизоров. Интересы производителей вакцин понятны, а вот тот факт, что в этой кампании по обману населения принимало участие еще и многочисленное научное сообщество, говорит за то, что у нас в России очень плохо с таким нематериальным активом как «научная репутация».

³ *Биологическое оружие* – еще один феномен современной профанации научных знаний в России. Чем больше проходит времени с момента подписания ведущими государствами в 1972 г. «Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении», тем больше плодятся специалистов по этому оружию. В основном все их представления о биологическом оружии ограничиваются тем, что это «вирус» и его можно получить в школьной лаборатории или в гараже. В сочетании с контагионистическими представлениями о распространении эпидемий такая мистификация биологического оружия позволяет эффектно объяснять появление в России любых инфекционных болезней, секретить вспышки инфекций и снимать с себя ответственность за неудачи в борьбе с ними.

⁴ Выражение академика РАМН А.А. Воробьева (см. *Воробьев А.А., 2003*).

⁵ Министр здравоохранения РФ В.И.Скворцова 12.05.2014 г. в ходе 4-й Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Африке

2) иммунизация населения, не учитывающая развитие феномена антигенного импринтинга (гриппозные вакцины), феноменов антителозависимого усиления инфекции (вакцины против клещевого энцефалита и др.), генетических особенностей вакцинируемой популяции (все вакцины), неизбежно снижает эффективность вакцинации и приводит к тяжелым поствакцинальным осложнениям⁶. В то же время врачи не обладают необходимыми знаниями, позволяющими им понимать природу этих осложнений и причины неудач проведенной вакцинации вне представлений о нарушении «холодовой цепи» при хранении и транспортировке вакцин и ошибок медицинского персонала, проводившего вакцинацию;

3) пренебрежительное отношение со стороны истеблишмента медицинского сообщества России к любой критике обоснованности тех или иных массовых вакцинаций со стороны своих же коллег⁷, их откровенное и бросающееся в глаза на научных конференциях лоббирование интересов фармацевтических корпораций, постоянное расширение показаний к вакцинации на группы населения, которые в советское время не вакцинировали⁸, привело к появлению так называемого антипрививочного движения, отрицающего необходимость вакцинации вообще. По своей сути «прививочники» и «антипрививочники» образуют две стороны медали профанации вакцинологии, как медицинской науки⁹;

заявила, что опытный образец российской вакцины против ВИЧ будет разработан к концу 2014 г. Т.е. на самом высоком уровне российского медицинского сообщества нет никаких идей как бороться с ВИЧ/СПИД-пандемией, кроме массовой вакцинации гипотетической вакциной и на основе ложных представлений о том, что оспу победили якобы вакцинацией (см. главу 6). В ноябре 2015 г. тон министра поменялся. По ее словам, данных об эффективности разрабатываемых в России ВИЧ-вакцин пока нет. «Под большим вопросом вообще факт возможности разработки подобной вакцины, поскольку эта инфекция сопряжена очень тесно с проявлениями собственного иммунитета человека. И разработка этой вакцины может сопровождаться непредсказуемыми нежелательными эффектами с учетом возможности искажения иммунитета», – отметила министр (см. <http://www.km.ru/zdorove/2015/11/20/proflaktika-i-lechenie-vich/767071-v-rossii-poyavyatsya-sobstvennye-predpriyatij>). Об «искажении иммунитета» при ВИЧ-инфекции только в 2015 г. стало известно?

⁶ См. главы 2–4.

⁷ Например, полностью игнорируются многочисленные факты недостаточной изученности безопасности химических веществ, входящих в состав вакцин, приведенные в работе *Г.П. Червонской (2008)*.

⁸ На начало 2016 г. средняя цена вакцинации по гриппу в Москве (вакцина+услуга по вакцинации) составляла 1000 рублей.

⁹ *Вакцинология* – наука о вакцинах и других иммунобиологических препаратах, обеспечивающих развитие иммунитета при их введении с целью профилак-

4) подготовка специалистов, имеющих неполное представление о работе иммунной системы, особенно в такой сфере, как борьба с инфекционными болезнями, тормозит развитие отечественной эпидемиологии и иммунологии, и отдает приоритет новым открытиям за рубежом;

5) сформированная на основе усеченных знаний законодательная база в области обращения лекарственных средств исключает полный государственный контроль над всеми компонентами, входящими в состав иммунобиологических препаратов, в том числе и компоненты, которые могут вызвать стерилизацию населения¹⁰.

6) дозирование «сверху» знаний в области иммунологии создало условия для нарушения добросовестными разработчиками вакцин п. 1. ст. 5 Федерального закона № 157-ФЗ от 17.09.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»¹¹, в соответствии с которым граждане «при осуществлении иммунопрофилактики имеют право на получение от медицинских работников полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, последствиях отказа от них, возможных поствакцинальных осложнениях», и сделало их уязвимыми для судебного преследования;

7) люди, принявшие участие в клинических исследованиях вакцин или согласившиеся на прививку вакциной, изученной разработчиком без учета всех возможных последствий ее применения (например, развития феноменов антигенного импринтинга или антителозависимого усиления инфекции у вакцинированного), при инфицировании возбудителем инфекции, от которого они якобы теперь защищены, подвергаются риску более тяжелого течения болезни или развития других осложнений, чем невакцинированные.

Поэтому *цель* настоящей работы – дополнение знаний по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов.

Название книге дано по аналогии, проведенной *J. H. Kim et al. (2009)* между слепым пятном нашего глаза¹² и феноменом антигенного импринтинга, являющегося по их определению «слепым пятном» («blind spot») иммунной системы. Книга продолжает обсуждение проблем биологической безопасности России, начатое мной в монографии «*Биологическая война*» (2013).

тики, диагностики и лечения болезней. Подробно о вакцинологии как о научной дисциплине см. в кн. *Н. В. Медунцына (2010)*.

¹⁰ См. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // «Российская газета», 2010, № 5157, 14 апреля.

¹¹ Федеральный закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (официальный интернет-портал правовой информации. URL: www.pravo.gov.ru, 23.12.2013).

¹² Нечувствительная к свету область сетчатки глаза, где выходит зрительный нерв.

В *первой главе* монографии рассмотрены противоречия между декларируемыми для врачей представлениями по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов и современными научными данными по механизмам уклонения патогенных микроорганизмов от «бдительного ока» иммунной системы.

Во *второй и третьей главах* показаны природа антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции и роль обоих феноменов в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах.

Четвертая глава монографии посвящена генетическим ограничениям эффективности и безопасности массовых вакцинаций населения.

В *пятой главе* рассмотрены история создания, типы, способы конструирования контрацептивных вакцин и признаки их скрытого применения. Глава предназначалась для монографии «Биологическая война» (2013), но не была подготовлена к сроку, установленному для меня издательством из-за огромного количества материалов, которые надо было изучить.

Шестая глава на примере неудач борьбы с ВИЧ/СПИД-пандемией иллюстрирует, каким образом сокрытие, искажение и политизация научных данных приводит к эпидемической катастрофе. Приведены особенности ВИЧ, требующие пересмотра представлений о вызванном им пандемическом процессе, и причины, по которым не удается создать ВИЧ-вакцину.

В качестве приложений в монографию включены «Словарь общих терминов», «Банк нежелательных эффектов, возникающих в ходе конструирования вакцин» (составлен путем анализа патентных описаний), «Перечень иллюстраций, приведенных в книге», включающий указания на источники, и обширный список литературы по теме.

Я признателен доктору медицинских наук и рецензенту данной книги профессору И. В. Богадельникову (Симферополь); доктору технических наук С. В. Петрову (Москва); доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту Академии медицинских наук Украины М. А. Андрейчину (Тернополь) за поддержку, оказанную на разных этапах этой работы.

Я признателен профессору математики университета Тулузы (Франция) и замечательному русскому писателю С. В. Соловьеву за помощь, оказанную мне в поиске источников в западных научных изданиях, без которых написание некоторых глав этой монографии было бы невозможно.

Я признателен доктору географических наук, профессору Д. В. Николаенко (Киев) за сообщение мне своих наблюдений, сделанных в очагах ВИЧ/СПИДа в Южной Африке (ЮАР, Намибия, Ботсвана), где инфицированность населения ВИЧ в отдельных регионах достигает 90–100%. К сожалению, его прогнозы, высказанные в личных беседах 10 лет назад по поводу необратимого развития этой пандемии в России и на Украине, уже сбылись.

Также я признателен донецким и луганским коллегам, кандидату медицинских наук Т. Я. Брандис, главному редактору журнала «Новости медицины и фармации в Украине»; доктору медицинских наук, профессору И. Б. Ершовой, главному редактору журнала «Актуальная инфектология»; и кандидату медицинских наук А. А. Мочаловой, ответственному секретарю этого же журнала, за предоставленную мне возможность публиковаться на страницах этих изданий. Я восхищен стойкостью этих женщин, сумевших в столь трудное для них время продолжить выпуск медицинских научных журналов.

Я благодарен исполнительному директору издательства «Русская панорама» И. А. Настенко, нашедшего в непростой экономической ситуации возможность для издания этой книги.

Книга представляет только точку зрения ее автора. К деятельности каких-то организаций и ведомств она отношения не имеет. У меня нет «конфликта интересов» с другими учеными, я никогда не работал в организациях, имеющих коммерческие интересы в какой-либо сфере медицинского сервиса.

Монография рассчитана на широкий круг читателей. Особенно полезной она будет студентам старших курсов биологических и медицинских факультетов ВУЗов, врачам-инфекционистам, эпидемиологам и организаторам здравоохранения. Замечания и пожелания можно направлять по электронной почте непосредственно автору (supotnitskij.m.v@gmail.com) или в издательство «Русская панорама» (in@rus-pan.ru).

Список сокращений

РУССКИЕ

- АТФ – аденозинтрифосфат
 ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВНО – вирус натуральной оспы
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
 ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
 Да – дальтон
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛП – иммунобиологические лекарственные препараты
 кДа – килодальтон
 ЛПС – липополисахарид
 МИБП – медицинский иммунобиологический препарат
 ММ – молекулярная масса
 нм – нанометр
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 РАМН – Российская академия медицинских наук
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 РСК – реакция связывания комплемента
 СМИ – средства массовой информации
 СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита
 т. п. о. – тысяча пар оснований
 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

АНГЛИЙСКИЕ И ЛАТИНСКИЕ

- ADV (Aleutian disease virus) – вирус алеутской болезни норки
 APC (adenomatous polyposis coli) – аденоматозный полипоз кишечника
 APSV (Aventis Pasteur smallpox vaccine) – живая оспенная вакцина фирмы Aventis Pasteur
 AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed) – американская химическая сибиреязвенная вакцина
 BCG (bacillus Calmette-Gurin) – бацилла Кальмета-Герена

- CP (core protein) – коровый белок
 DENV (Dengue fever virus) – возбудитель лихорадки Денге
 DHF (hemorrhagic fever) – геморрагическая лихорадка Денге
 dsRNA (double stranded RNA) – двухцепочечная РНК
 eADE (extrinsic ADE) – внешнее антителозависимое усиление инфекции
 EEV (extracellular enveloped virus) – внеклеточный оболочечный вирус
 EIAV (equine infectious anemia virus) – вирус инфекционной анемии лошадей
 ER (endoplasmic reticulum) – эндоплазматический ретикулум или эндоплазматическая сеть
 Fc (fragment crystallizable) region – кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (Fc-фрагмент Ig)
 FcR (Fc-receptors) – Fc-рецептор
 FIPV (feline infectious peritonitis virus) – вирус кошачьего инфекционного перитонита
 FIV (Feline immunodeficiency virus) – вирус иммунодефицита кошек
 FSH (follicle-stimulating hormone) – фолликулостимулирующий гормон
 GnRH (gonadotropin-releasing hormone) – гонадотропин релизинг-гормон, гонадотропин высвобождающий гормон
 H (hemagglutinin) – гемагглютинин вируса гриппа
 hCG, HCG (human chorionic gonadotropin) – человеческий хорионический гонадотропин
 HCR (highly cross-reacting) antibodies – антитела с высокой перекрестной активностью
 HERVs (human endogenous retroviruses) – эндогенные ретровирусы человека
 HLA (human leucocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген
 HPV (Human papillomavirus) – вирус папилломы человека
 HSD (heterospecies dimer) – гетероспецифический димер
 HSP (heat shock protein) – белок теплового шока
 HTLV1 (human T-lymphotropic virus) – Т-лимфотропный вирус человека
 iADE (intrinsic ADE) – внутреннее (внутриклеточное) антителозависимое усиление инфекции
 IFN (interferon) – интерферон
 IL (interleukin) – интерлейкин
 IMVs (intracellular mature virions) – внутриклеточные созревающие вирионы
 IRF (interferon regulatory factors) – факторы регуляции интерферонов
 IRF-1 (interferon regulatory factor 1) – интерферон-регулирующий фактор 1
 JDV (Jembrana disease virus) – вирус болезни Джембраны
 LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus) – вирус лимфоцитарного хориоменингита

- LH (luteinizing hormone) – лютеинизирующий гормон
 LINE (long-terminal interspersed elements) – длинные терминальные вставочные повторы
 LT (lymphotoxin) – лимфотоксин
 LTR (long terminal repeats) – длинные концевые повторы
 MBL (mannose-binding lectin) – маннозо-связывающий лектин
 MDA (melanoma differentiation-associated gene) – ген дифференцировки меланомы
 MHC (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
 MMR-vaccine (measles-mumps-rubella vaccine) – вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи
 MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) – метилентетрагидрофолатредуктаза
 MVEV (Murray valley encephalitis) – вирус энцефалита долины Мюррей
 N (neuraminidase) – нейраминидаза вируса гриппа
 NCI (National Cancer Institute) – Национальный институт рака
 NRAMPI (natural resistance-associated macrophage protein gene 1; другое название SLC11A1) – ген макрофагального белка, ассоциированного с естественной резистентностью
 OAS (phenomenon of original antigenic sin) – феномен первичного антигенного греха
 OWMs (Old World monkeys) – приматы Старого света
 PA (protective antigen) – протективный антиген сибиреязвенного токсина
 prM (precursor membrane protein) – прекурсорный мембранный белок
 PZP (porcine zona pellucida) – гликопротеины ЗР свиньи
 QFS (post-Q-fever fatigue patients) – слабость после Ку-лихорадки
 RAR (retinoic acid receptor) – рецептор витамина А
 RARA (retinoic acid receptor alpha) – альфа-рецептор ретиноевой кислоты
 RARB (retinoic acid receptor beta) – бета-рецептор ретиноевой кислоты
 RARG (retinoic acid receptor gamma) – гамма-рецептор ретиноевой кислоты
 RIGI (retinoic-acid inducible gene 1) – индуцибельный ген 1 ретиноевой кислоты
 RRV (Ross River virus) – вирус Росс Ривер
 RSV (respiratory syncytial virus) – респираторный синтициальный вирус
 RXRA (nuclear retinoid X receptor alpha) – ретиноидный альфа-Х-рецептор ядра клетки
 SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis) – полиакриламидный гель-электрофорез, проводимый в присутствии додецилсульфата натрия

- SEB (Staphylococcal enterotoxin B) – стафилококковый токсин В
- SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) – молекула сигнальной активации лимфоцита
- SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм (произносится как *снуп*)
- SPLPS (sodium pthalate derivative of lipopolysaccharide) – натрий фтолат производное липополисахарида
- TIV (trivalent inactivated influenza vaccine) – тривалентная инактивированная гриппозная вакцина
- TLRs (toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы
- TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли
- TSST-1 (toxic shock syndrome toxin) – токсин синдрома токсического шока
- VDR (vitamin D receptor) – рецептор витамина Д
- VLPs (virus-like particles) – вирус-подобные частицы
- WNV (West Nile virus) – вирус Западного Нила
- ZP (zona pellucida) – ранее называлась zona striata, в русском языке соответствует термину «блестящая оболочка яйцеклетки»

1. Противоречия типовых представлений об иммунитете

Типовые представления об иммунитете, декларируемые для врачей (23). Иммуноглобулины и антитела (24). Механизмы, используемые микроорганизмами для уклонения от иммунной системы (29). Иммунные ответы на возбудители инфекций (35)

Сложившиеся в конце XIX в. представления о специфическом иммунитете отражают взгляды Э. Дженнера и Л. Пастера, априори предполагавших, что первый контакт с возбудителем инфекционной болезни создаёт у человека невосприимчивость (иммунитет) к повторному заражению.

Типовые представления об иммунитете, декларируемые для врачей. Теория опсонингов, разработанная А. Е. Райтом и С. Дугласом в 1903 г. (*Raym A.E., 1908*), примирила враждующие между собой фагоцитарную (И. И. Мечников) и гуморальную (Р. Кох, П. Эрлих) теории иммунитета и дала толчок к дальнейшему развитию иммунологии на основе представлений о кооперации клеточно-гуморальных иммунологических реакций. В последующие годы были описаны и апробированы иммунологические реакции и тесты с фагоцитирующими клетками и специфическими антителами, уточнялся механизм их взаимодействия с антигенами. В 1948 г. А. Фагреус доказала, что антитела синтезируются плазмочитами. Иммунологическая роль Т- и В-лимфоцитов установлена в 1960-х гг., когда было показано превращение В-клеток в плазмочиты под влиянием антигенов и образование из недифференцированных Т-клеток несколько субпопуляций, синтезирующих специфические к антигену антитела. В 1966 г. открыты цитокины Т-лимфоцитов, управляющие кооперацией (взаимодействием) иммунокомпетентных клеток. Сформулированная в 1964 г. Н. Йерне и Ф. Бернетом клонально-селекционная теория иммунитета дала ученым понимание того, каким образом специфические антитела могут накапливаться в достаточно высокой концентрации, чтобы эффективно блокировать инфекционный процесс. Подобный же механизм установлен и при формировании клоноспецифических Т-клеток (*Павлович С.А., 1997*).

В настоящее время типовая схема иммунного ответа на возбудитель инфекционной болезни, обычно с разной детализацией включаемая в руководства по иммунологии, выглядит следующим образом. Макрофаг поглощает (фагоцитирует) патогенный микроорганизм (бактерия, вирус), инактивирует его и презентует антигены микроорганизма Т- и В-лимфоцитам. Ввиду различий рецепторного аппарата В-клетки реагируют с одними детерминанта-

ми, Т-клетки – с другими. Получив информацию об антигене от антигенпрезентирующих клеток (макрофаги, несущие на внешней мембране антигены), Т-хелперы с помощью иммуоцитоклинов передают сигнал, усиливающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов определенных клонов¹. В-лимфоциты дифференцируются до плазмочитов, а Т-хелперы превращаются в Т-киллеры (Т-эффекторы). Плазмочиты синтезируют специфические антитела, участвующие в иммунном ответе в трех формах: нейтрализации, опсонизации и активации системы комплемента (гуморальный иммунный ответ); Т-киллеры разрушают клетки-мишени при непосредственном контакте (цитотоксический или клеточный иммунный ответ). После первичного контакта с антигеном остаются клоны Т- и В-клеток памяти, сохраняющие информацию о нем много лет. При вторичном попадании этого антигена в организм человека они рекрутируют специфические лимфоциты, происходит стимуляция этих клонов, и клетки памяти начинают интенсивно размножаться². В-клетки переходят в плазмочиты, продуцирующие антитела нужной специфичности. Т-клетки обеспечивают клеточную форму защиты (субпопуляции цитотоксических Т-клеток и Т-клеток воспаления) и участвуют в формировании гуморального иммунитета – хелперные Т-клетки (Воробьев А.А. с соавт., 1992; Павлович С.А., 1997; Галактионов В.Г., 2005).

В соответствие с такой схемой гуморальные и клеточные реакции, развивающиеся в ответ на введение вакцины или развитие инфекционного процесса, могут иметь исключительно защитный характер. Поэтому любой препарат, полученный на основе антигенов какого-то возбудителя инфекционной болезни и вызывающий образование специфических к этим антигенам антител, можно назвать вакциной, а любую массовую вакцинацию легко представить всечеловеческим благом.

Иммуноглобулины и антитела. Антитела в научной литературе часто называют иммуноглобулинами (например, IgA и др.), но эти термины обладают разным объемом понятия, т.е. они охватывают разную совокупность предметов. Иммуноглобулины (Ig-SF) – суперсемейство белков адгезии, поддерживающих целостность организма. Основными критериями включения белков в суперсемейство являются: пространственная организация молекул и статистически достоверная гомология с известными иммуноглобулинами. Каждый домен, входящий в состав иммуноглобулина, представляет собой

¹ Т-хелперы 1 (Th1) – преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя Т-киллеры; Т-хелперы 2 (Th2) – активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа.

² Этот феномен еще называют *правилом Бернета* (Burnet's rule) (Галактионов В.Г., 2005).

двухслойное молекулярное образование, построенное по принципу нескольких антипараллельных бета-структур, стабилизированных связями –S–S–. Конформационная структура данного типа свойственна только белкам суперсемейства иммуноглобулинов. В англоязычной литературе она получила обозначение Ig-fold (иммуноглобулиновая складчатость) (рис. 1).

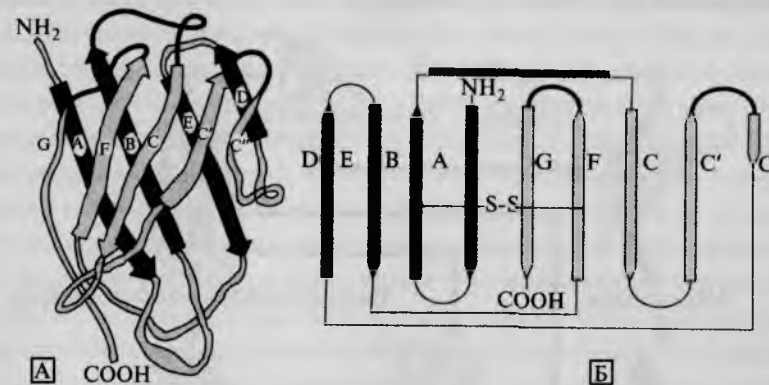


Рис. 1. Структурная организация V-домена.

А – диаграмма кристаллографического анализа V-домена тяжелой цепи миеломного белка New человека, демонстрирующая характер двухслойной складчатости типа Ig-fold данного домена. Б – схема связи между бета-структурными слоями и альфа-спиральными положениями Ig-fold. Черные линии – гипервариабельные участки

Такая конформационная структура сформировалась еще в эпоху прото-клеточных образований, когда каждый домен гистонового белка образовывался в результате ретротранспозиционной активности первых ретроэлементов генома. Сформировавшиеся на основе структур типа Ig-fold гидрофобные белки оказались востребованными эволюцией как строительный материал многоклеточности. Посредством дупликаций и перестановок генов, кодирующих Ig-fold, сформировалось суперсемейство иммуноглобулинов (Галактионов В.Г., 2005; Espinoza C., Feeney A., 2005) (рис. 2)³.

К иммуноглобулинам относятся молекулы Т-клеточного антигенраспознающего комплекса, молекулы I и II классов МНС, корцепторы Т-клеток CD4 и CD8, однодоменные белки – Thy-1, b2-м, P0, различные адгезины и рецепторные молекулы, способствующие контактному взаимодействию иммунокомпетентных клеток или адсорбции различных классов иммуноглобулинов на клеточной поверхности. На лимфоидных клетках одна треть поверхностных молекул – представители суперсемейства иммуноглобулинов.

³ Об эволюции иммуноглобулинов см. в параграфе «Ретровирусы в эволюционной истории системы иммуноглобулинов человека» в главе 6.

В процессе эволюции иммуноглобулинов *антитела* сформировались последними. В-лимфоциты появились у первых позвоночных – круглоротых рыб, однако их антигензависимая дифференцировка до синтезирующих антитела плазмочитов обнаружена только у хрящевых рыб, появившихся значительно позже⁴. Своего максимального развития она достигла у млекопитающих (Галактионов В.Г., 2005).

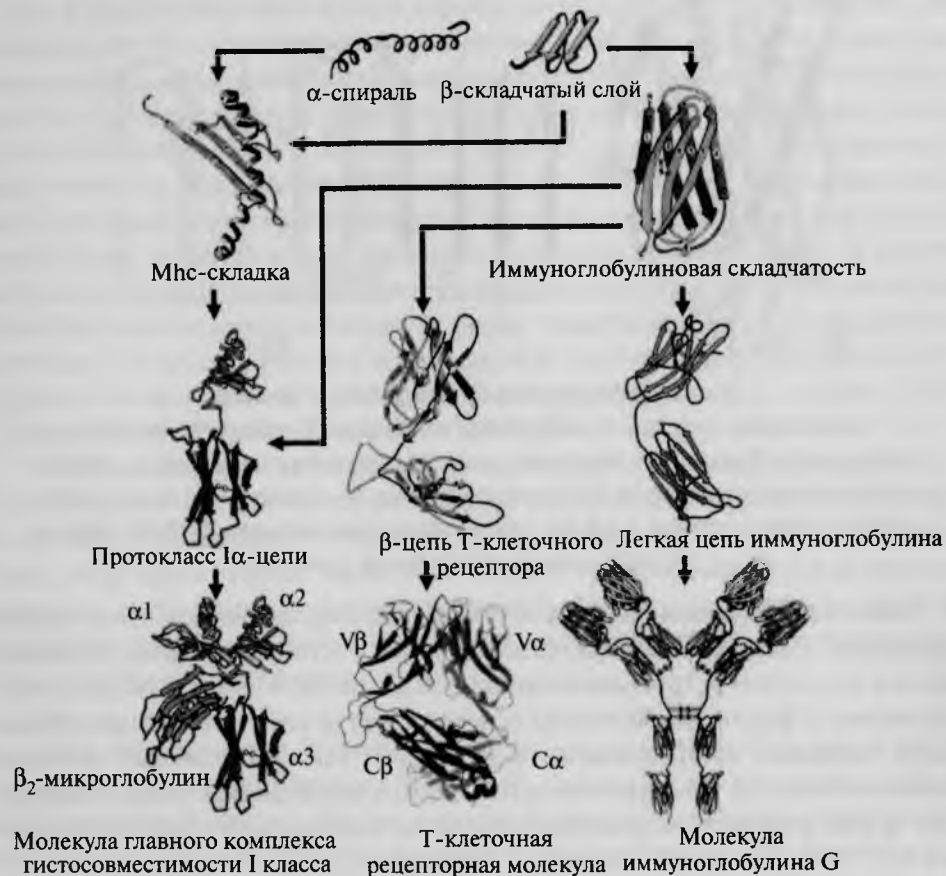


Рис. 2. Схема эволюции иммуноглобулинов.

Молекулы ГКГС, рецепторов Т- и В-клеток формируются в результате процессов, за которыми всегда стоят ретроэлементы – дубликации и рекомбинации общих (анцестральных) генов. В данном случае это были гены, кодирующие бета-структурные слои и альфа-спиральные положения Ig-fold

⁴ Круглоротые рыбы появились в ордовике (485–443 млн лет назад); хрящевые рыбы – в среднем девоне (385–397 млн лет назад) (Друщиц В.В., Обручева О.П., 1971), т.е. потребовалось почти 100 млн лет эволюционного развития позвоночных для приобретения В-лимфоцитами способности к дифференцировке в плазмочиты.

Эффективное лечебное и профилактическое действие оказывают антитела, специфические к ботулиническим токсинам, столбнячному и дифтерийному токсинам. Однако роль антител в инфекционном процессе не столь однозначна по следующим причинам:

1) специфические антитела синтезируются плазмочитами в ответ на эпитопы белков бактерий и вирусов, играющих различную роль в инфекционном процессе. Поэтому одни специфические антитела могут обладать протективным эффектом, другие – нет. Например, в ответах на острую инфекцию, вызванную вирусом натуральной оспы (ВНО) протективную роль играют поликлональные антитела к мембранно-ассоциированным белкам созревшего вириона вируса (mature virion, MV) A17, A27, A28, D8, H3 и L1 (Moss B., 2011). Ключевым в развитии иммунитета к ВНО считается белок L1. Он играет основную роль в «созревании» вирионов ортопоксвирусов. На заключительной стадии морфогенеза вируса образуются так называемые внутриклеточные созревающие вирионы (intracellular mature virions, IMVs), которые имеют липидные мембраны и представляют собой уже способные к инфекции морфологические формы вируса. Большинство IMV высвобождаются из фагоцитирующей клетки после ее лизиса. Некоторые из них могут транспортироваться через клеточную мембрану хозяина до лизиса клетки. После чего они остаются присоединенными к ее наружной поверхности или отделяются от нее уже как внеклеточный оболочечный вирус (EEV). Главную роль в передаче вируса от одного хозяина к другому играет его IMV-форма. L1 представляет собой миристиолированный оболочечный белок (myristoylated envelope protein), состоящий из 250 аминокислотных остатков. Он экспрессируется на поверхности IMV-формы вируса. Его С-гидрофобный сегмент погружен в вирусную мембрану, но консервативная часть L1, включающая 185 аминокислотных остатков, локализуется в цитоплазме клетки-хозяина. В области N-конца белка формируется гидрофобная «каверна», необходимая для сборки вириона. После лизиса клетки этот эктодомен экспонируется Т- и В-клеткам иммунной системы и вызывает сильный ответ с их стороны. Следовательно, ключевая роль белка L1 в морфогенезе вируса предопределяет его консервативность как антигена, вызывая цитотоксические реакции со стороны клеток-киллеров и др. (Su R. et al., 2005; Kaefer T. et al., 2014). Специфические антитела к так называемому раннему антигену (ES) ВНО реагируют с ним в РСК, но не нейтрализуют ВНО (Мареникова С.С., Щелкунов С.Н., 1999), так как после лизиса клетки ES не экспонируются клеткам иммунной системы и не становятся мишенью для специфических антител;

2) сыворотки пациентов с развившимся инфекционным процессом и реконвалесцентов содержат смесь разных специфических антител. Репертуар таких антител варьирует в зависимости от биологии возбудителя инфекционной болезни, состояния иммунной системы человека, стадии инфекционно-

го процесса и других факторов. Но когда исследователи разделяют антитела на классы по физико-химическим свойствам (IgA–IgM), то объяснение роли антител в инфекционном процессе невозможно вывести за пределы количественных показателей. Отсюда возникает механистическое заблуждение, что более сильный антительный ответ на возбудитель инфекционной болезни соответствует более выраженному антиинфекционному иммунитету. А. Takada и Y. Kawaoka (2003) разделили специфические антитела по их функции, и тогда их роль в инфекционном процессе стала более понятной:

нейтрализующие возбудитель инфекционной болезни в присутствии комплемента (типичное представление о роли антител);

нейтрализующие возбудитель инфекционной болезни без комплемента (типичное представление о роли антител);

усиливающие инфекционный процесс посредством увеличения адгезии возбудителя инфекционной болезни к фагоцитирующим клеткам через Fc-рецепторы⁵ (см. главу 3) – для клеток, содержащих Fc-рецепторы;

усиливающие инфекционный процесс FcR-независимым образом, однако, зависимым от комплемента (см. главу 3) – для клеток, содержащих рецепторы комплемента;

супрессирующие антивирусные ответы клетки на транскрипционном уровне (см. параграф «Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне сенсibilизации, вызванной предшествующим инфекционным процессом» в главе 3);

усиливающие активацию вирусных белков путем изменения их конформации (см. параграф «Иммунные ответы на вирус иммунодефицита человека» в главе 6);

оказывающие токсическое воздействие на клетку (например, антитела к неструктурному гликопротеину NS1 вируса Денге способны связываться с клетками эндотелия и вызывать их апоптоз⁶).

Разделение антител по функции, конечно, не укладывается в типовые представления об иммунитете, декларируемые для врачей авторами учебников, но природные явления существуют вне нашего желания знать о них хоть что-то.

⁵ Fc-рецепторы (Fc-receptors, FcR) – представляют собой семейство молекул, каждый член которого распознает иммуноглобулин одного или нескольких родственных изотипов. Рецепторы этого типа входят в состав суперсемейства иммуноглобулинов. Fc-рецепторы для иммуноглобулинов присутствуют на поверхности мононуклеарных лейкоцитов, нейтрофилов, нормальных клеток-киллеров, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Взаимодействуя с Fc-областью иммуноглобулинов разных изотипов, эти рецепторы стимулируют, например, фагоцитоз, противоопухолевую цитотоксическую активность и дегрануляцию тучных клеток.

⁶ См. работы C. F. Lin et al. (2002) и I. J. Liu et al. (2011).

Механизмы, используемые микроорганизмами для уклонения от иммунной системы

Локальное взаимодействие патогенных микроорганизмов с тканями, как правило, вызывает большое количество системных реакций, посредством которых организм хозяина пытается контролировать течение инфекции. Иммунная система человека способна по отдельности узнавать многие компоненты бактерий и вирусов, особенно токсины, ЛПС, пептидогликан (бактерии) и оболочечные белки (вирусы). Однако результат взаимодействия патогенного микроорганизма с иммунной системой может сильно отличаться от вышеприведенных канонических представлений о взаимодействии антигена с иммунной системой – выработки антител, блокирующих инфекционный процесс по вышеописанной схеме⁷, может не произойти уже даже по причине того, что «канонических антигенов» у возбудителя инфекционной болезни может не оказаться.

Суперантигены. Это антигены, на которые реакция иммунной системы чрезмерна и в основном выражается в массовой неспецифической активации Т-лимфоцитов. Суперантиген может вызывать активацию 2–20% всех Т-клеток. Большую часть этих клеток обычно составляют CD4-положительные Т-хелперы, которые после активации начинают выделять большие количества цитокинов. Их избыток приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что делает организм практически обезоруженным против патогенного микроорганизма. Суперантигенными свойствами обладают отдельные антигены возбудителя псевдотуберкулеза и уропатогенных кишечных палочек, оболочечные гликопротеины вирусов и некоторые токсины (Finlay B., Falkow S., 1989).

Токсины-суперантигены связывают антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов не в участках их активных центров, а в других участках рецепторов. Стафилококковый токсин В (SEB) и токсин синдрома токсического шока (TSST-1) связываются с боковыми участками альфа-цепи Т-клеточного рецептора (TCR) Т-лимфоцитов и одновременно с V-областью MHC класса II. В результате они блокируют возможное связывание с TCR представляемых макрофагом специфических антигенов и вызывают активацию больших попу-

⁷ Нужно понимать о каких антителах идет речь. Когда используют термин «протективные антитела» – это означает, что они обладают профилактическим или терапевтическим действием в условиях *in vivo*. Когда используют термин «нейтрализующие антитела», то обычно речь идет об антителах, способных нейтрализовать возбудитель инфекционной болезни в условиях *in vitro*. Совсем не обязательно, что «нейтрализующие антитела» будут обладать протективным действием. «Специфические антитела» – более широкое понятие. Оно означает, что антитело узнает определенный антиген. Но оно может не быть «нейтрализующим» или «протективным».

ляций Т-хелперных клеток при одновременном обходе обычного процессинга и представления антигена. Вместо специфических антител ими индуцируется выброс нефизиологического количества провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IFN-гамма, LT, TNF-альфа, вызывающих интенсивную воспалительную реакцию в месте аппликации токсина, гипотензию и интерстициальный отек легких (Ulrich R.G. et al., 1997) (рис. 3).



Рис. 3. Механизм действия суперантигенов.

- А. Суперантиген – бифункциональная молекула, связывающаяся одновременно с рецепторным участком МНС класса II и с рецептором Т-клетки.
 Б. Схематическое изображение SEB, связанного с варибельным бета-доменом Т-клеточного рецептора

Суперантигенные эффекты обнаружены при развитии инфекционных процессов, вызываемых вирусами, представителями семейств Herpesviridae, Rhabdoviridae, Filoviridae и Retroviridae (Lafon M. et al., 1991; Sutkowski N. et al., 1996; Müller S., Köhler H., 1997; Leroy E. et al., 2011).

Развиваются они более сложно, чем при бактериальных инфекциях. Отдельные вирусы, как и бактерии, содержат в своей оболочке белки-суперантигены, например, вирус, вызывающий лихорадку Эбола или ВИЧ-инфекцию (Müller S., Köhler H., 1997; Leroy E. et al., 2011). Но оболочка вируса Эпштейн-Барра (EBV) таких белков не содержит. У большинства людей EBV вызывает типичную циклическую инфекцию, называемую инфекционным мононуклеозом. Болезнь начинается остро, проявляется ремитирующей лихорадкой, воспалением лимфатических узлов, поражением зева, гепато- и спленомегалией. Постепенно иммунная система блокирует инфекционный процесс и освобождает организм человека от EBV. У переболевших людей развивается стойкий иммунитет к вирусу.

Однако инфекционный мононуклеоз благополучно заканчивается не всегда. N. Sutkowski et al. (1996) обнаружили связь между EBV-инфекцией и суперантигенной активностью эндогенных ретровирусов К-семейства (HERV-K),

присутствующих в геноме некоторых людей. Оболочечные белки ретровируса обладают суперантигенными свойствами⁸, но так как экспрессии кодирующих их генов обычно не происходит, то нет и суперантигенного эффекта. EBV трансактивирует гены оболочечных белков HERV-K18, те, в свою очередь, вызывают активацию Т-лимфоцитов, иммунная система теряет контроль над размножением EBV. Его жизненный цикл меняется, и размножение EBV ведет к патологии, ранее не считавшейся инфекционной. Так как Т-лимфоциты-хелперы необходимы для длительно живущих EBV-инфицированных В-лимфоцитов памяти (в отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели В-клеток, а активирует их пролиферацию), то именно экспрессия генов суперантигенов HERV-K18 предопределяет необратимое персистирование EBV в организме иммунокомпетентного человека. Инфекционный процесс из циклического трансформируется в нециклический, элиминации EBV не происходит. Вызванная HERV-K18 стимуляция Т-лимфоцитов является причиной В-лимфомагенеза (злокачественные лимфомы – болезнь Ходжкина, лимфосаркомы и др.) (Nelson P.N. et al., 2004). Суперантигенный эффект также возможен и в результате транскрипции генов HERV-K, индуцированной ICP0 – ранним белком вируса герпеса первого типа (Kwon H.J. et al., 2002).

Экранирование поверхности бактерий и вирусов. Механизмы экранирования структур бактерий (пептидогликан, поверхностные белки клеточной стенки и др.), распознаваемых иммунной системой хозяина, могут иметь как специфический, так и неспецифический характер. Из неспецифических «экранов» у бактерий наиболее изучены капсулы и капсулоподобные образования. Они покрывают основные компоненты клеточной стенки и препятствуют активации комплемента сыворотки, помогают бактериям уйти от узнавания клетками иммунной системы, придают устойчивость к фагоцитозу.

Вирусы также способны маскировать антигенные структуры, узнавание которых иммунной системой человека может оборвать инфекционный процесс. Исследования поверхностного гликопротеина gp120 ВИЧ показали наличие карбонгидратного щита, защищающего значительную часть внешней поверхности капсида вируса от взаимодействия с антителами. Такая структура на поверхности gp120 была названа «безмолвной поверхностью» (silent face), что означает ее невосприимчивость системой Т- и В-иммунитета (Wyatt R. et al., 1998; Scanlan C. N. et al., 2002).

К специфическим механизмам уклонения от узнавания иммунной системой можно отнести антигенную варибельность и антигенную мимикрию

⁸ Как и gp120 ВИЧ (Müller S., Köhler H., 1997), и в этом нет ничего удивительного, ВИЧ и HERV-K по организации генома практически неотличимы друг от друга (см. главу 5).

клеточной стенки бактерий и поверхностных белков оболочки вирусов⁹. Многие поверхностные структуры бактерий, способные вызывать выработку специфических антител, одновременно способны к антигенному варьированию (жгутики, пили, ЛПС, капсулы, S-слой, секретируемые ферменты и отдельные белки клеточной стенки). Наиболее хорошо механизм антигенной вариации изучен у *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*). Основная варьирующая антигенная структура у представителей семейства – пили. Гонококки располагают потенциально большим набором генов серологически различных пилей, экспрессируется же только один функционально активный пилиновый локус (*pil E*). Но по хромосоме бактерии разбросаны еще более чем 50 усеченных нетранскрибируемых генов пилей. В случае генетической перестановки, происходящей по принципу «русской рулетки» (и посредством белка Rec A – основного белка системы репарации двухцепочечной ДНК), экспрессируемый ген в *pil E* заменяется одним из молчащих, с другими серологическими свойствами – антигенная структура гонококка меняется, уже циркулирующие антитела становятся неспецифичными (*Seifert H.S. et al., 1992*).

Другой варьирующей структурой семейства *Neisseria* являются их поверхностные белки Ора (от слова *opaque* – «мутный») ¹⁰. У бактерии имеется до 12 генов, кодирующих Ора-белки; при этом одновременно экспрессируется от нуля до трех и более генов. Экспрессия гена каждого такого белка независима от других и реализуется через «двухпозиционный переключатель». Каждый Ора-ген в регионе, кодирующем гидрофобную сигнальную последовательность, имеет серию повторов последовательности СТСТТ. Количество СТСТТ определено рамкой трансляции гена и в итоге один из двух полных белков Ора экспрессируется. Рекомбинация между СТСТТ-последовательностями меняет количество СТСТТ-повторов и антигенную специфичность белка Ора (*Stern A., Meyer T.F., 1987*).

Многие компоненты бактериальной поверхности варьируют от штамма к штамму. Вот только несколько примеров: ЛПС сальмонелл – более 60 типов; капсула *S. pneumoniae* – более 80 типов; IgA-протеаза *H. influenzae* – более 30 вариантов; М-белок стрептококков – более 80 серотипов. Большинство вариаций вызвано маленькими нуклеотидными заменами, вставками и делециями

⁹ Под антигенной мимикрией понимается наличие сходных структур у хозяина и паразита, представленных молекулами разного генетического происхождения (см. главу 4).

¹⁰ Присутствие белков Ора (PII) в клеточной стенке гонококков делает колонии непрозрачными, поэтому у белков такое название. Подобно фимбриям, Ора-белки принимают участие в адгезии гонококков к человеческим клеткам. Некоторые Ора-белки участвуют в адгезии гонококков к нейтрофилам и последующем фагоцитозе, другие – в склеивании гонококков между собой.

ми генов, кодирующих эти факторы вирулентности, а в результате этих процессов мы наблюдаем антигенный дрейф у возбудителя инфекции (*Finlay B., Falkow S., 1989*).

Вирусы проявляют не меньшее антигенное разнообразие, чем бактерии. Например, по связыванию со специфическими сыворотками, аденовирусы разделены на 51 серотип. На основе их способности агглютинировать эритроциты у людей, кроликов и мышей; и по онкогенности для грызунов их подразделяют еще на 6 подтипов или субгрупп (от А до F) (*Segerman A. et al., 2003*). Аденовирусы разных подгрупп поражают различные органы и ткани человека. Вирусы подгрупп В1, С и Е главным образом вызывают респираторные болезни; вирусы подгрупп В, D и Е способны поражать ткани глаза; субгруппа вирусов F вызывает гастроэнтериты; В2-вирус инфицирует почки и уринарный тракт (*Sakural F., 2008; Russell W.C., 2009*). В табл. 1 обобщены сведения по тропизму аденовирусов различных субгрупп.

Таблица 1

Тропизм аденовирусов различных субгрупп*

Суб-группа	Серотип	Преобладающий тропизм	Известные рецепторы узнавания
А	12, 18, 31	ЖКТ	CAR
В1	3, 7, 16, 21, 50	Респираторная система	CD46, CD80/86, рецептор X, HSPG
В2	11, 14, 34, 35	Почка	CD46, CD80/86, рецептор X, HSPG
С	1, 2, 5, 6	Респираторная система	CAR, HSPG, МНС-I, VCAM-I, интегрин
Д	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 31, 33, 36–39, 42–49, 51	Ткани глаза	CAR, сиаловые кислоты, CD46
Е	4	Респираторная система, ткани глаза	CAR
F	40, 41	ЖКТ	CAR

* По *F. Sakural (2008)* и *A. Sharma et al. (2009)*

Еще большее видовое разнообразие обнаружено среди папилломавирусов человека (HPV – *Human papillomavirus*). Их известно более 100 видов. Из них более 40 видов могут вызвать поражение аногенитального тракта (половые органы и анальное отверстие) мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом (*Исаков В.А. с соавт., 2007*).

Образование форм бактерий с отсутствием (дефектом) клеточной стенки. Невозможность «замаскировать» пептидогликан бактериальной клетки от «всевидящего ока» иммунной системы приводит к тому, что бактерия либо частично, либо полностью теряет его вместе с клеточной стенкой. В результате бактерия для иммунной системы становится «неузнаваемой» и ее персистенция в новой среде обитания продолжается (Domingue G.J., Woody H.V., 1997).

Секреция факторов, инактивирующих защиту хозяина. У бактерий наиболее изучено образование трипсиноподобных ферментов, расщепляющих иммуноглобулины класса А (IgA). Такая стратегия защиты характерна для бактерий, инфицирующих слизистые оболочки, и для ДНК-вирусов.

У бактерий (*P. aeruginosa* и *S. marcescens*) протеазы данного типа действуют неспецифично и расщепляют другие гуморальные защитные протеины хозяина – лизоцим, фибронектин и даже компоненты тканей, включая фибробласты. Бактерии также продуцируют ферменты, деградирующие компонент, лизоцим, бактерицидный компонент лейкоцитарного интерферона, гистоны, дефенсины и др. (Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., 1996). Благодаря способности протеаз к полифункциональному действию, патоген может добиться «успехов» в новом для себя хозяине, не нарушая «принципа экономии генов».

Большинство ДНК-вирусов, вызывающих циклический инфекционный процесс, используют стратегию, включающую синтез инфицированными фагоцитирующими клетками вирусных гомологов хемокинов или хемокиновых рецепторов и других белков, связывающих хемокины, синтезируемые фагоцитирующими клетками. Тем самым нарушается передача информации от Т-хелперов к Т- и В-лимфоцитам об антигене нужных клонов. Усиления их пролиферации не происходит, в результате специфические антитела в количествах, необходимых для подавления инфекционного процесса, не образуются. Но поскольку функции хемокиновых рецепторов, посредством которых вирус взаимодействует с клеткой, различаются, то воздействие на них вирусными белками на уровне макроорганизма приводит к разным и даже противоположным эффектам. Работа иммунной системы хаотизируется. Происходит истощение локальной хемокиновой активности. Одновременно индуцируются межклеточные сигналы, усиливающие вирусную репликацию (рис. 4)¹¹.

Приведенные примеры не охватывают всего многообразия взаимодействия возбудителей опасных инфекций с иммунной системой человека. Они лишь иллюстрируют то, что не любое их взаимодействие приводит к образованию специфических антител, обладающих протективным действием. Да и сам подход к профилактике инфекционной болезни, в основе которой лежит

¹¹ Более подробно см. в работах Stern A., Meyer T.F. (1989); Маренниковой С.С., Щелкунова С.Н. (1999); Smith S.A., Kotwal G.J. (2002); Alcamí A. (2007).

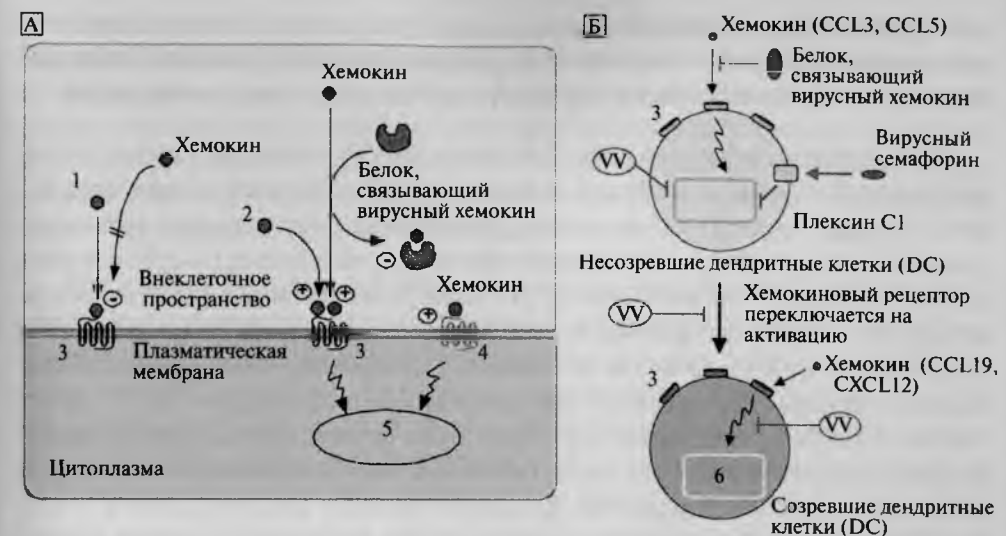


Рис. 4. Модуляция хемокиновой системы ДНК-вирусами.

А – экспрессия вирусных гомологов хемокинов, рецепторов хемокинов и хемокинсвязывающих белков; В – частный случай антихемокиновой стратегии – ингибирование миграции созревающих дендритных клеток (DC). Вирусные хемокинсвязывающие белки интерферируют с хемокинами CCL3 и CCL5. Несозревшие DC экспрессируют воспалительные хемокиновые рецепторы (CCR1, CXCR1) и мигрируют в инфицированные ткани в ответ на такие хемокины, как CCL3 и CCL5. Созревшие DC экспрессируют CCR7 и CXCR4 и мигрируют во вторичные лимфоидные органы в ответ на CCL19 и CXCL12, где они представляют антиген «наивным» Т-клеткам. Цифровые обозначения: 1 – вирусный хемокин (антагонист); 2 – вирусный хемокин (агонист); 3 – хемокиновый рецептор; 4 – рецептор вирусного хемокина; 5 – сигнальная трансдукция и биологический эффект; 6 – клеточная миграция

вакцинация, не всегда может быть реализован на практике. Теперь проверим истинность данного утверждения на конкретных примерах.

Иммунные ответы на возбудители инфекций

Иммунные ответы на ВНО и другие ортопоксвирусы представляют собой очень благодарный для иммунолога объект исследования. У позвоночных организмов они всегда укладываются в канонические представления об иммунитете и инфекции, сложившиеся еще в начале XX века. В таких исследованиях иммунологу открывается обширное поле деятельности по детализации прописных истин из старых учебников. Однако иммунные ответы на многие другие возбудители опасных инфекционных болезней ломают привычную схему представлений об иммунитете и инфекции, что предпочитает не заме-

чать новое поколение разработчиков вакцин, у которых «...большинство вакцин против бактерий и вирусов стимулируют выработку антител, которые борются с инфекцией», так проще радеть за бизнес массовых вакцинаций.

Возбудитель сибирской язвы (*Bacillus anthracis*) – в нашем анализе это самый простой случай. *B. anthracis* синтезирует трехсоставной токсин типа А1-В-А2. Он состоит из В-субъединицы, называемой протективным антигеном (protective antigen, PA), и двух ферментативных субъединиц (А-субъединиц), одна из которых – отечный фактор (кальмодулинзависимая аденилатциклаза); другая – летальный фактор, является металлопротеазой. PA разработчики вакцин используют в качестве антигенного компонента химических сибирезвённых вакцин типа американской адсорбированной вакцины AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed). К PA антитела образуются, но действие адсорбированной вакцины направлено лишь на предотвращение заключительного этапа инфекционного процесса – поражения организма человека сибирезвённым токсином. Создание антитоксического иммунитета не исключает развития начальных стадий инфекционного процесса – колонизации *B. anthracis* в области входных ворот и инвазии во внутреннюю среду организма. Эффективная вакцина создана на основе живого ослабленного штамма *B. anthracis*, что говорит за преобладание клеточного звена иммунитета в протективном эффекте (Садовой Н.В. с соавт., 1992)¹².

Возбудитель чумы. Профилактическая и лечебная эффективность противочумных сывороток исследовалась с конца XIX в., пока в 1960-х гг. не стало окончательно ясно, что в иммунитете к чуме основная роль принадлежит клеточным факторам. Антитела к *Yersinia pestis* у заболевшего чумой человека появляются на 7-е сутки от начала болезни, но они не более чем показатель недавнего контакта с этим микроорганизмом. Эффективная вакцина создана только на основе живого ослабленного штамма *Y. pestis* (Домарадский И.В., 1998; Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С., 2006).

Туляремия. Протективная роль антител против *Francisella tularensis*, обнаруживаемых в сыворотке реконвалесцента, незначительна. Введение специфических антител экспериментальным животным показало, что они могут препятствовать развитию туляремии, но только если животное заражается маловирулентными штаммами туляремийного микроба. Эффективная вакцина создана на основе живого ослабленного штамма возбудителя туляремии, что также показывает преобладание клеточного звена иммунитета над гуморальным в протективном эффекте (Elkins K.L. et al., 1996; Kroca M. et al., 2000).

¹² Об истории создания сибирезвённых вакцин см. работу М.В.Супотницкого с соавт. (2015).

Сап. Многочисленные попытки воспроизвести пассивный иммунитет введением специфических сывороток, полученных от лошадей, коров, собак, не дали положительных результатов. Введение специфического антигена обостряет инфекционный процесс, сопровождающийся инфекционной аллергией, и животные погибают от развившейся инфекции, несмотря на высокие титры антител в их сыворотке, специфических к возбудителю сапа – *Burkholderia mallei*. Эффективной вакцины нет (Кравченко А.Т., Руднев Г.П., 1966).

Мелиоидоз. Гуморальное звено иммунитета включается в иммуногенез с самого начала инфекционного процесса. В организме человека и животных начинают вырабатываться антитела, уровень которых зависит от интенсивности течения инфекции. Антитела у переболевших мелиоидозом людей и животных не обладают протективным действием и не защищают от повторного заражения *Burkholderia pseudomallei*. К тому же они не обладают высокой специфичностью и дают перекрестные реакции с возбудителями сапа и легионеллеза. Обнаружение специфических антител в сыворотке крови человека или животного, позволяет сделать вывод только о наличии у них мелиоидоза в прошлом, а при росте титра антител за короткий период времени (2–3 недели) – об активно развивающейся мелиоидозной инфекции, но прогностического значения они не имеют. Эффективной вакцины нет (Тихонов Н.Г. с соавт., 1995).

Ку-лихорадка. В настоящее время установлена роль клеточного звена иммунной системы в предотвращении и контроле над инфекцией, вызванной *Coxiella burnetii*. Роль же гуморального звена в контроле над инфекцией остается недоказанной. Антитела к антигенам II фазы можно обнаружить в крови человека через несколько дней после его инфицирования. Сначала появляются иммуноглобулины М (IgM), затем IgA и IgG. Уже на стадии выздоровления в крови у пациента появляются IgM к антигенам I фазы. В низких концентрациях их можно обнаружить через 2 года после завершения острой формы болезни. Ни для одного типа специфических антител не установлен защитный титр (Reimer L.G., 1993; Shannon J., Heinzen R., 2009).

Специфические антитела играют важную роль в поглощении *C. burnetii* макрофагами и полиморфоядерными лейкоцитами, но это не означает, что они там будут «переварены». В условиях *in vitro* показано, что микроорганизмы I фазы разрушаются макрофагами значительно хуже, чем микроорганизмы II фазы. При добавлении антител к культурам клеток, коксииеллы могут размножаться в макрофагах, причем антитела к микроорганизму I фазы стимулируют их размножение более эффективно, чем антитела к микроорганизму II фазы (Reimer L.G., 1993; Shannon J., Heinzen R., 2009). Эти данные показывают, что антитела к *C. burnetii* играют важную роль в развитии инфекционного процесса. И здесь наблюдается феномен антителозависимого

усиления инфекции (см. главу 3), а не протективный эффект. Эффективной вакцины нет.

Возбудители вирусных геморрагических лихорадок (ВГЛ). При филовирусных, флавивирусных и буньявирусных инфекциях ответы со стороны иммунной системы человека на возбудитель инфекции мало похожи на те, что описаны в учебниках по иммунологии для студентов. Основную роль в них играют описанные ниже феномены антителозависимого усиления инфекции и антигенного импринтинга. Эффективной вакцины нет (см. главы 2 и 3).

Арбовирусные энцефалиты. Даже высокие титры нейтрализующих поликлональных и моноклональных антител не предотвращают заражение, если оно происходит интраназально или ингаляционно (Reed D.S., 2004; Yun N.E. et al., 2009). Лечение с помощью вируснейтрализующих антисывороток не способно остановить развитие болезни. Эффективной вакцины за 90 лет их исследования не создано (Army FM 8-284, 2000).

Лихорадка Денге. Высокие титры антител, нейтрализующие различные серотипы вируса в условиях *in vitro*, не коррелируют с эффективностью вакцинации в условиях *in vivo* (см. главы 2 и 3).

* * *

Декларируемые для врачей представления по иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, как исключительно защитных реакциях, находятся в вопиющем противоречии с современными научными данными по механизмам взаимодействия с иммунной системой человека возбудителей инфекционных болезней и их антигенных структурах, используемых для конструирования вакцин. Они также не соответствуют сложности задач, которые необходимо решать при разработке новых поколений вакцин, подтверждения их безопасности, качества, получения сведений о нежелательных реакциях организма человека в доклинических и клинических исследованиях и последующей оценке профилактической и противоэпидемической эффективности. По сути, эти представления – идеологизированная прививочностью схема, некая идеологическая фикция, которую наша система медицинского образования принуждает врача «растянуть» на все многообразие иммунных реакций у пациентов, встречающихся ему в клинике.

2. Феномен антигенного импринтинга¹

Установление природы феномена антигенного импринтинга (40). Антигенный импринтинг в пандемию «свиного гриппа» в 2009 г. (46). Антигенный импринтинг при ВИЧ-инфекции (49). Антигенный импринтинг при малярии (51). Антигенный импринтинг при лихорадке Денге (51). Суть феномена антигенного импринтинга (55). Обнаружение феномена антигенного импринтинга (56). Устранение антигенного импринтинга при вакцинации (58)

В начале 50-х гг. прошлого столетия F. M. Davenport et al. (1953) неожиданно для себя обнаружили, что в сыворотке крови людей старше 28 лет, переболевших гриппом до 1950-х гг., т. е. до массовых вакцинаций населения по гриппу, содержатся низкие титры антител к вирусу сероподтипа А (H1N1)², исполь-

¹ В западной научной литературе популярен термин «феномен первичного антигенного греха» («phenomenon of original antigenic sin», OAS). Для его образования Thomas Francis, Jr. (1900–1969) (Francis T., 1953) использовал библейское выражение «original sin», означающее «первородный (прародительский, первичный) грех» Адама, отразившийся на всех его потомках. Из-за произвольных и часто несерьезных толкований термина, связанных с его библейским происхождением, в данной работе он не используется. В советской научной литературе 1960-х гг. для описания данного феномена использовался термин «анамнестический ответ» («anamnestic response»), см., например, работу А. С. Горбуновой (1966). В более поздней работе J. Ma et al. (2011) используется более релевантный термин – «антигенный импринтинг» («antigenic imprinting»), т. е. «антигенный отпечаток».

² *Н (гемагглютинин)* – поверхностный белок вируса гриппа, обеспечивающий способность вируса присоединяться к клетке-хозяину. Основные иммунные детерминанты располагаются на поверхности вириона в структуре гемагглютинина, индуцируют в организме образование нейтрализующих антител и кодируются 4-м сегментом вирионной РНК вируса гриппа. Гемагглютинин вируса гриппа представляет собой тример, построенный из двух различных по структуре участков: трехнитчатой закрученной в спираль конструкции из альфа-спиралей, отстоящей на 7,6 нм от мембраны, и глобулярного участка антипараллельной бета-поверхности, которая содержит сайт связывания рецептора. Антитела к гемагглютинину обеспечивают основной иммунитет против вируса. У вируса гриппа обнаружено 16 серотипов гемагглютинина (Gatherer D., 2009).

Н (нейраминидаза) – фермент, относящийся к гликозил-гидролазам. Один из антигенов вируса гриппа. Активность нейраминидазы помогает вирусным частицам проникать через секреты слизистых оболочек, богатых сиаловой кислотой, для достижения вирионами клеток-мишеней эпителия дыхательных путей. Об-

зованному при приготовлении вакцины, но повышенное содержание антител к вирусу гриппа, эпидемически циркулировавшему ранее. Наибольшее количество людей с таким распределением титров специфических антител приходится на возрастную группу 35–38 лет, пережившую пандемию гриппа «испанка» в 1918 г. Аналогичные результаты позже были получены в отношении вируса гриппа серотипа В и его антигенных вариантов (Francis T., 1955). Для объяснения иммунологического феномена F. M. Davenport et al. (1953) предположили, что во время первого инфицирования вирусом гриппа еще в детском возрасте иммунная система ориентируется на некий доминантный антиген среди циркулирующих штаммов вируса. Последующее экспонирование к вирусам гриппа, антигенно связанным с предыдущим, вызывает подъем уровня антител не на их антигены, а на антигены штамма вируса, вызвавшего первую инфекцию. Это наблюдение было кратко резюмировано T. Francis (1955) в виде «доктрины первичного антигенного греха» («the doctrine of original antigenic sin»). На самом деле феномен оказался гораздо сложнее, интереснее и даже опаснее для канонических иммунологических представлений.

Установление природы феномена антигенного импринтинга

F. M. Davenport и A. V. Hennessy (1956) для определения границ феномена провели вакцинацию моновалентными вакцинами, содержащими инактивированные штаммы различных антигенных вариантов (сероподтипов) вируса гриппа А (представитель семейства ортомиксвирусов), циркулировавших среди людей за последние 30 лет. Среди них вирус свиного гриппа (Hsw1N1; swine influenza) – циркулировал во время пандемии испанки 1918 г. и некоторое время позже; вирус гриппа А (H0N1)³ – вызывал вспышки гриппа у людей с начала 1930-х гг. до 1943 г.; и вирус гриппа А-prime (H1N1; influenza A-prime) – доминировал в циркуляции среди людей с 1946 г. до начала 1950-х гг.

Вакцинация такими вакцинами проведена в группе детей, вовлеченных в вспышки гриппа, вызванных вирусом гриппа сероподтипа А-prime; в группах взрослых (рекруты), детьми переживших вспышки гриппа А; и взрослых людей старше 30 лет. У детей высокие титры антител отмечены на вакцину на основе вируса гриппа А-prime (H1N1); у рекрутов – на вакцину против вируса гриппа А (H0N1); у людей старше 30 лет – на вакцину на основе вируса свиного гриппа (Hsw1N1). У некоторых волонтеров двух последних групп были обнаружены антитела к вирусам гриппа А-prime (H1N1), свидетельствующие о ранее перенесенной инфекции. Реакция человека на введение моновалентных

легчает высвобождение вновь образованных вирусных частиц с поверхности зараженных клеток. Известно 9 серотипов нейроминидазы (Gatherer D., 2009).

³ Два варианта гемагглютинина, которые ранее считались подтипами H0 и Hsw1, сейчас признают вариантами подтипа H1.

вакцин оказалась типоспецифической. Антитела к вирусу гриппа А-prime, полученные в результате вакцинации детей по гриппу А или свиному гриппу, не вступали в перекрестные реакции с вирусами гриппа А или свиного гриппа. Такие же результаты получены в группах рекрутов (антитела к вирусу гриппа А) и людей, старше 30 лет (антитела к вирусу свиного гриппа). Этим изящным экспериментом F. M. Davenport и A. V. Hennessy (1956) подтвердили ранее полученные ими данные, говорящие в пользу того, что иммунная система человека при сходстве антигенов может реагировать на тот, с которым она «столкнулась» впервые.

К концу 1950-х гг. предположение F. M. Davenport и A. V. Hennessy подтверждено эпидемиологическими исследованиями. Было окончательно установлено, что антитела к различным серотипам вируса гриппа в низких титрах циркулируют в крови человека в течение всей его жизни, однако после эпидемических вспышек болезни титр антител бывает наивысшим к тому типу вируса, который обусловил первое заболевание гриппом в раннем детстве (Горбунова А.С., 1966). T. Francis (1959) обнаружил следующую закономерность распределения антител к сероподтипам вируса гриппа типа А среди возрастных групп населения США (табл. 2).

Таблица 2

Распределение антител к сероподтипам вируса гриппа типа А в сыворотке людей из разных возрастных групп населения США*

Разновидность вируса (год появления в США)	Возраст пациента, лет
А2 (1957)	Начиная с 70–80 и старше
Свиной (1931)	35–40
А (1934)	15–35
А1 (1947)	1–10

* Цит. по А. С. Горбуновой (1966).

В конце 1950-х гг. эпидемическая ситуация по гриппу изменилась. Вирусы сероподтипов Hsw1N1, H0N1 и H1N1 сменил вирус сероподтипа H2N2 (пандемия Азиатского гриппа, 1957 г. и 1959 г.), затем среди людей появился вирус сероподтипа H3N2 (пандемия Гонконгского гриппа, 1968–1970 гг.) (рис. 5).

Феномен антигенного импринтинга в 1960-е гг. не только не вызывал сомнения у эпидемиологов и иммунологов, но и использовался ими для разработки методологии археологической серологии. Методология основывалась на определении возрастного распределения антител к различным антигенным вариантам вирусов А и В. Различия в распределении антител среди возрастных групп населения связывали с возникновением анамнестических реакций

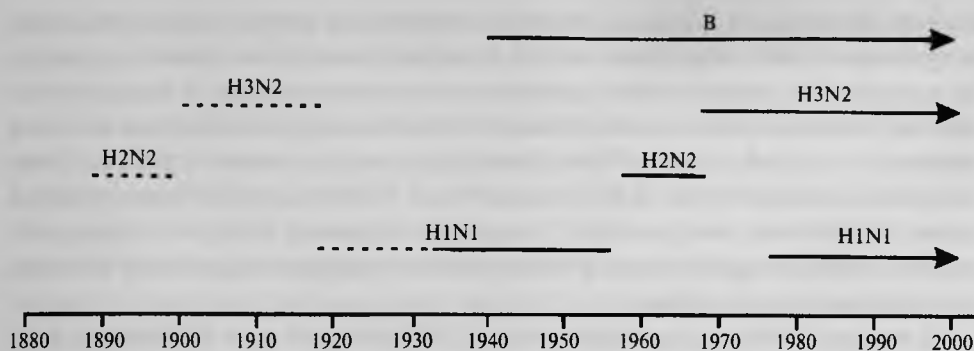


Рис. 5. Пандемические циклы вируса гриппа типа А человека

на вирусы с близкими по структуре антигенами, ранее вызвавшими у человека заболевание гриппом. Благодаря такому подходу установлено, что вирусы гриппа, сходные с А2N2 и В, циркулировавшие среди людей в начале 1960-х гг., вызывали эпидемии гриппа в 1880–1890-х гг. Для распознавания по серологическим показателям истинного сероварианта возбудителя гриппа обычно использовали обследование контингентов с однородным возрастным составом (пионерские лагеря, общежития, воинские части) (Горбунова А.С., 1966).

Появившиеся в циркуляции среди людей вирусы гриппа серотипов H2N2 и H3N2 давали собственные анамнестические ответы. *W. M. Marine и J. E. Thomas (1979)*, вакцинируя различные возрастные группы населения моновалентными инактивированными вакцинами на основе вирусов гриппа серотипа А различных антигенных вариантов (H1N1 и H0N1, H2N2, H3N2), установили, что антигенный импринтинг наблюдается в пределах одного антигенного варианта вируса. Люди, перенесшие первую гриппозную инфекцию, вызванную вирусами серотипов H1N1, H0N1, давали анамнестическую реакцию (высокие титры антител) на иммунизацию вакцинами, полученными на основе штаммов вирусов этих серотипов, но не H2N2 и H3N2, и наоборот. В экспериментах, выполненных на крысах, установлено отсутствие анамнестического ответа иммунной системы на вирус серотипа H1N1 при последующем инфицировании этих же животных вирусом гриппа других серотипов (H2N2, H3N2) (*Angelova L., Shvartsman Y., 1982*).

Эффект антигенного импринтинга проявлялся тем интенсивней, чем больше времени проходило от момента первого контакта иммунной системы с возбудителем гриппа. В опытах на хорьках, последовательно инфицированных с интервалами в три недели разными штаммами вируса гриппа серотипа А (H1N1, Hsw1N1, H0N1, H2N2, H3N2), установлено, что вторичное инфицирование может приводить к появлению антител с высокой перекрестной активностью (HCR-антител; antibodies highly cross-reacting, HCR antibodies) по отношению к штаммам, антигенно тесно связанным по гемагглютинину с теми,

что вызвали первый инфекционный процесс. При заражении вирусом гриппа через трехнедельные интервалы, антител, специфичных к штамму вируса, вызвавшему первый случай инфекции, не появлялось. Когда интервал между заражениями увеличивали до 4–5 мес., наблюдался феномен антигенного импринтинга, а HCR-антитела не обнаруживали. Следовательно, образование HCR-антител и антигенный импринтинг, это разные иммунологические феномены (*Masurel N., Drescher J., 1976*).

При полном совпадении антигенных свойств вирусов гриппа, вызвавших вспышки болезни в разное время в одной популяции людей, антигенный импринтинг является фактором, смягчающим последствия эпидемии в определенных возрастных группах. В 1979 г. статистическим анализом заболеваемости населения обнаружено, что люди, родившиеся до 1956 г., легко перенесли пандемию Русского гриппа (1977–1978 гг.). Преимущественно заболевали люди в возрасте до 20 лет, т. е. та часть населения, которая не имела контакта с вирусами гриппа серотипа H1N1, вышедшими из циркуляции среди населения более 20 лет тому назад. Напротив, лица старше 30 лет составили только 20% больных, хотя их доля в общей численности населения превышала 50%. Следовательно, люди зрелого и пожилого возраста, имевшие в прошлом контакт с вирусами гриппа H1N1, болели значительно меньше, чем люди более молодых возрастных групп (*Карпунин Г.И. с соавт., 1979*). Данный феномен наблюдался во всех странах, где велся учет заболевшим гриппом, и был объяснен тогда антигенным импринтингом (или, как тогда его называли, анамнестическим ответом) на антигенно идентичный штамм вируса гриппа.

W. M. Marine и J. E. Thomas (1979) подтвердили роль феномена антигенного импринтинга в иммунных ответах на гриппозную инфекцию в масштабном исследовании, выполненном на 687 добровольцах разных возрастов, перенесших грипп во время различных пандемий. Добровольцев вакцинировали живыми моновалентными вакцинами разных серотипов и изучали анамнестические ответы иммунной системы. В этом же году было обнаружено (*Couch R.B. et al., 1979*), что после вакцинации инактивированной гриппозной вакциной, полученной на основе штамма вируса А/Scotland/74, в сыворотке 82% вакцинированных людей обнаруживались антитела к вирусу А/HongKong/68, с которым они «сталкивались» во время предыдущих вспышек гриппа. Только в сыворотке 46% из них были обнаружены низкие уровни антител к вакцинному штамму А/Scotland/74.

Феномен антигенного импринтинга в практике вакцинаций подтверждался не всегда, что говорит о его сложности⁴. Границы изменчивости вируса гриппа в пределах серотипов, при которых феномен возможен, пытались в 1999 г. смоделировать *D. J. Smith et al. (1999)*. По их данным, чем больше антигенное сходство между штаммами вируса гриппа, использованными для при-

⁴ См., например, работу *W. A. Keitel et al. (1979)*.

готовления вакцины; и вируса, вызвавшего вспышку гриппа: или антигенов вируса, использованного для повторной вакцинации, тем больше вероятность развития феномена антигенного импринтинга и тяжелого течения болезни у инфицированного пациента. При полной антигенной идентичности вирусов антигенный импринтинг невозможен. Но конкретных величин антенного различия вирусов гриппа, при котором может он возникнуть или быть исключенным, они не привели. В конце 1990-х гг. также было обнаружено, что явление антигенного импринтинга наблюдается не только при гуморальном, но и *при клеточном иммунном ответе* на возбудители инфекционных болезней. При повторном реагировании на мутировавшие антигены вируса лимфоцитарного хориоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV; семейство аренавирусов), узнаваемые цитотоксическими Т-клетками, цитотоксический ответ происходил преимущественно в отношении того антигенного варианта вируса, с которым иммунная система человека взаимодействовала первично (Klenerman P., Zinkernagel R.M., 1998). В 2010 г. аналогичная роль Т-клеточных ответов иммунной системы человека описана при лихорадке Денге (Duangchinda T. et al., 2010).

Антигенный импринтинг может развиваться и без явного вовлечения в иммунный ответ В-клеток памяти. Y. C. Peng et al. (2015) столкнулись с таким проявлением антигенного импринтинга при клиническом исследовании на добровольцах безопасности вакцины на основе слабореплицирующегося вируса серотипа H5N1 (вирус «птичьего гриппа»). Они обнаружили, что после введения первой и через 50 суток второй дозы вакцины у вакцинированных добровольцев обнаружены повышенные HA-специфических Т-клеточных ответов на H1 и H3 сезонных вирусов гриппа и низкая перекрестная реактивность к HA вакцинного штамма H5N1. При этом репликации вируса, использованного для вакцинации, и роста титров специфических к нему антител обнаружить не удалось. Чем большей афинностью к доминирующему антигену вируса обладают антитела, синтезированные плазмочитами после первого с ним контакта, тем выраженной феномен антигенного импринтинга при последующих заражениях другими сероподтипами этого вируса. Y. Tan et al. (2014) методом ДНК-штрихкодирования (DNA barcoding method) на примере ответов на подтипы вируса гриппа серотипа H3N2 показали, что вакцинация индуцирует ответы со стороны В-клеток памяти, продуцировавших высокоаффинные антитела в отношении подтипов вирусов предыдущих сезонных вспышек болезни. Они считают, что для уклонения от антигенного импринтинга необходимо проводить вакцинацию с учетом иммунологической истории индивидуума (immune history of individuals).

Антигенный импринтинг способен запутать серологию эпидемической вспышки. K. Kantola et al. (2015), по их собственному признанию, используя иммунологические тесты, не смогли разобраться в «ассортименте» циркули-

рующих среди детей серотипов бокавируса (*Human bocaviruses, HBoVs*)⁵ до тех пор, пока не стали одновременно использовать методы молекулярного тестирования. Путем сопоставления иммунологических данных и данных молекулярного тестирования они обнаружили, что если иммунная система ребенка впервые среагировала на HBoV1, то при последующем заражении HBoV2, антитела будут вырабатываться на HBoV1, и наоборот. HBoV1–4 имеют 10–20% сходство аминокислотных последовательностей основного структурного компонента капсида, вирусного белка VP2 (viral protein 2). Исследователи обнаружили не менее 6 случаев инфекции, когда серологические данные не соответствовали данным молекулярного тестирования серотипа вируса, циркулирующего в крови ребенка.

Антигенный импринтинг наиболее опасен для здоровья пациента при развитии повторной инфекции, когда образуются низкоavidные перекрестно реагирующие антитела на доминирующие антигенные эпитопы, как, например, это происходит в отношении эпитопов оболочечного белка E вируса Денге (Crill W.D. et al., 2012). Такие антитела, образующиеся на ранней стадии повторной инфекции, являются причиной развития другого малоизученного иммунологического феномена – антителозависимого усиления инфекции (Midgley C.M. et al., 2011)⁶.

Приведенные данные позволяют классифицировать феномен антигенного импринтинга по механизму развития (рис. 6).

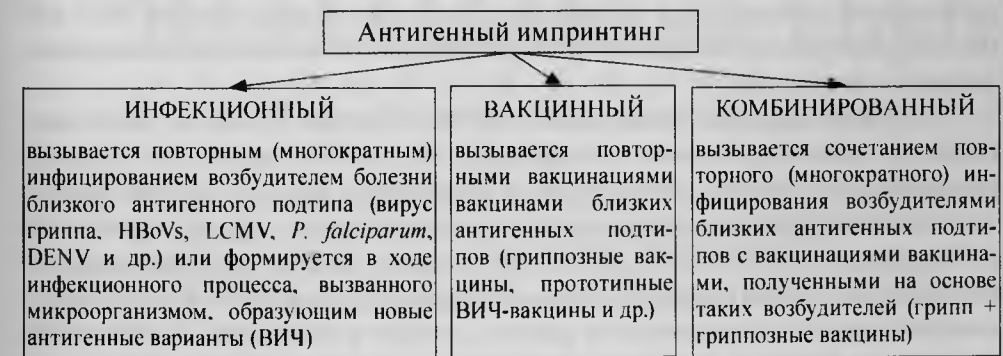


Рис. 6. Классификация феномена антигенного импринтинга

⁵ Бокавирусы – ДНК-вирусы, входят в семейство Parvoviridae. Впервые идентифицированы в респираторных образцах у детей с ОРВИ неясной этиологии в Швеции в 2005 г. Впоследствии вирусы этого семейства были обнаружены у людей всех возрастов на всех континентах Земли. В настоящее время многие исследователи определяют HBoV в качестве одного из лидирующих вирусных патогенов в структуре заболеваемости нижних дыхательных путей в детском возрасте. Известно четыре серотипа HBoV (Исаева Е.И. с соавт., 2014).

⁶ См. главу 3.

Антигенный импринтинг в пандемию «свиного гриппа» в 2009 г.

«Забытый» иммунологический феномен пришлось вспомнить исследователям, не связанным с вакцинным бизнесом, когда стали изучать последствия массовых вакцинаций, навязанных населению ВОЗ и фармацевтическими корпорациями под предлогом предотвращения перехода пандемии свиного гриппа в «испанку»⁷. В 2009 г. *J. H. Kim et al. (2012)* подтвердили возможность развития феномена антигенного импринтинга в экспериментах на мышах, используя штаммы A/PR/8/34 (PR8) и A/FM/1/47 (FM1) вируса серотипа H1N1. Аминокислотная последовательность HA обоих штаммов была идентична на 92%.

Также они показали, если проводить последовательную вакцинацию мышей инактивированными вакцинами, полученными на основе разных штаммов вируса гриппа (PR8 и FM1), то при последующем заражении адаптированным штаммом FM1 мыши оказываются менее защищенными от вируса, чем после иммунизации одним инактивированным FM1. Титр вируса гриппа в легких мышей, вакцинированных сначала PR8, а затем FM1, был в 46 раз выше, чем у мышей, вакцинированных только инактивированным FM1. Мыши, вакцинированные сначала инактивированной вакциной, затем живой, демонстрировали выраженный антигенный импринтинг. Последующее инфицирование животных вирулентным штаммом вируса вызывало у них слабый ответ нейтрализующих антител на этот вирус. Индукция феномена антигенного импринтинга не зависела от введенной дозы вирусов (0,01 или 0,1 LD₅₀) или последовательности, в которой они были введены экспериментальному животному.

Y. A. Choi et al. (2011) обнаружили, что 18–20-летние студенты, ранее многократно вакцинированные препаратами, предназначенными для сезонной вакцинации по гриппу, реагировали на гриппозную вакцину, разработанную для противодействия распространению пандемического вируса серотипа pH1N1 (pandemic H1N1 2009; pH1N1), значительно слабее, чем ранее невакцинированные. Однако выяснить, какая вакцинация стала причиной антигенного импринтинга, исследователям не удалось, так как за последние 15 лет в состав вакцин для сезонной вакцинации включалось шесть различных штаммов (!) вируса гриппа серотипа H1N1. Было установлено только то, что это некомбинированная вакцина, включающая вирус A/Brisbane/59/2007(H1N1), использованная три месяца назад для вакцинации населения. Но она не создавала перекрестного защитного эффекта по отношению к вирусу серотипа pH1N1.

Анализ заболеваемости в разных возрастных группах населения во время глобальной активизации вируса серотипа pH1N1 в 2009 г. дал тот же

⁷ Более подробно о предшествующей аналогичной научной профанации под названием «птичий грипп» см. в работе *М. В. Супотницкого (2006)*.

результат, что и подобные анализы заболеваемости, проведенные в начале 1950-х гг. и после пандемии Русского гриппа в конце 1970-х гг. У людей, родившихся до 1957 г., антигенный импринтинг стал причиной высоких титров вируснейтрализующих антител, вырабатывающихся как в ответ на вакцинацию, так и на гриппозную инфекцию. В других же возрастных группах антигенный импринтинг повышал смертность заболевших (*Zhang X. et al., 2008; Chowell G. et al., 2009; Adalja A.A., Henderson D.A., 2010; Reichert T. et al., 2010; Zhang X et al., 2011*) (рис. 7).

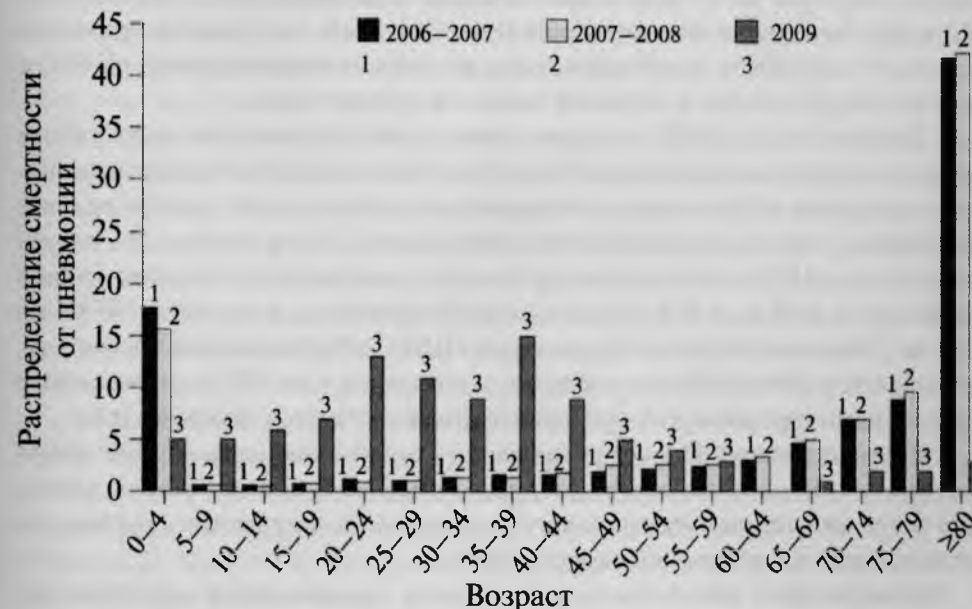


Рис. 7. Распределение смертности от пневмонии по разным возрастным группам в 2009 г. в Мехико на фоне пандемии гриппа.

Приводится сравнение с аналогичными показателями во время сезонных вспышек гриппа в период 2006–2008 гг.

Четыре эпидемиологических исследования распространения вируса пандемического гриппа pH1N1, выполненные в Британской Колумбии (Канада) в 2009 г., позволили обнаружить повышение риска развития гриппа у лиц, ранее вакцинированных тривалентной инактивированной гриппозной вакциной (trivalent inactivated influenza vaccine, TIV), применяемой для сезонной профилактики гриппа. Авторы связывают его с феноменами антигенного импринтинга, антителозависимого усиления инфекции и с другими, еще неизвестными, факторами, на необходимость изучения которых они обращают внимание других исследователей (*Skowronski D.M. et al., 2010; Janjua N.Z. et al., 2010*).

Благодаря антигенному импринтингу, многократные вакцинации и перенесенные заболевания гриппом приводят к тому, что в сыворотке крови человека циркулируют специфические низкоавидные антитела, перекрестно-реагирующие с вирусами гриппа, но не обладающие протективным действием. Например, по данным *A. C. Monsalvo et al. (2011)*, у умерших пациентов среднего возраста и тех, у кого грипп имел тяжелое течение, специфические низкоавидные антитела (IgG) формировали иммунные комплексы с вирусом, оседавшие в легочной ткани и вызывавшие отек легких, перибронхиолярную мононуклеарную клеточную инфильтрацию и как результат – гипоксемию. Чем выше был титр таких антигриппозных антител, тем тяжелее протекала болезнь. У пациентов не обнаруживали антител, нейтрализующих рН1N1, и находили вирус гриппа в легочной ткани в высоких титрах.

T. Reichert et al. (2010) открыли один из механизмов, благодаря работе которого антигенная структура НА вируса гриппа может незначительно меняться, приводя к феномену антигенного импринтинга при повторном взаимодействии вируса с иммунной системой человека. По их данным, НА вируса сероподтипа рН1N1 тесно связан с НА вируса, вызвавшего пандемию гриппа «испанки» в 1918 г., и НА вирусов, циркулировавших в период с 1930-х по 1943 гг. Эволюция вирусов сероподтипа Н1N1, циркулировавших в популяциях людей в 1940–1950-е гг. и после его возвращения в 1977 г., происходила через гликозилирование НА (т.е. присоединение остатков сахаров к НА).

Гликозилирование НА сформировало то антигенное разнообразие среди вирусов гриппа, вызывающих сезонные вспышки болезни, которое дало о себе знать антигенным импринтингом в отдельных возрастных группах после появления в циркуляции вируса рН1N1.

Специфичность антигенного импринтинга, проявившаяся защитным эффектом в старших возрастных группах населения, и сравнительные данные по гликозилированию НА вирусов гриппа свидетельствуют в пользу того, что вирус сероподтипа рН1N1 идентичен вирусу, преобладавшему в циркуляции среди людей в первой трети XX в.

Тогда возникают следующие вопросы к эпидемиологам:

- 1) где и как вирус сероподтипа рН1N1 поддерживался в природе почти 80 лет без гликозилирования НА?⁸
- 2) каковы механизмы его глобального вовлечения в эпидемические процессы?
- 3) почему в этот раз он не вызвал смертельно опасную пандемию гриппа – «испанку»?

⁸ Ранее мной было высказано предположение, что пандемические вирусы гриппа поддерживаются в неизученных природных очагах, где их первичным резервуаром являются простейшие (*Супотницкий М. В., 2006, 2009*).

Конечно, ответы на эти вопросы дать значительно сложнее, чем призывать к ежегодным массовым вакцинациям от «сезонного гриппа» или обещать очередную «испанку», предвкушая улучшение материального благополучия. То, что «испанка» может повториться, в этом нет никаких сомнений, для гриппа характерно повторение тяжелых пандемий⁹. Но на основе неполных и ложных представлений об эпидемиологии вируса гриппа невозможно спрогнозировать время и место ее появления.

Антигенный импринтинг при ВИЧ-инфекции

Феномен обнаружен как при исследовании защитного действия анти-ВИЧ-вакцин, так и при инфекционном процессе, вызванном ВИЧ (*Nara P.L. et al., 1991; Parsons M.S. et al., 2013*).

Первыми на антигенный импринтинг при разработке ВИЧ-вакцин «натолкнулись» *P. L. Nara et al. (1991)*. О существовании данного феномена они не подозревали. Их целью было расширение иммунного ответа на антигены ВИЧ в отношении вирусов близких серотипов различного географического происхождения. Введя шимпанзе гликопротеид gp120, полученный из штамма ВИЧ-1 IIIВ, и проведя через 175 суток повторную вакцинацию gp120, выделенным из штамма ВИЧ-1 RF, имеющего другое географическое происхождение, исследователи неожиданно для себя обнаружили рост титров антител к gp120 штамма IIIВ и отсутствие защитного эффекта при заражении животных ВИЧ-1 RF. Проведенный ими ретроспективный анализ научной литературы показал, что феномен антигенного импринтинга уже был описан для других ретровирусных инфекций, в частности, вызываемых вирусом висны у овец (*Narayan O. et al., 1978*) и вирусом инфекционной анемии у лошадей (*Kono Y. et al., 1971*) (рис. 8).

При клиническом изучении протективного эффекта ВИЧ-вакцины, включающей в качестве антигенного компонента gp120.16, выделенный из ВИЧ-1 SF2, получены сходные результаты. Люди, вакцинированные таким препаратом и имеющие высокие титры антител к gp120.16, оказались восприимчивы к вариантам ВИЧ-1, циркулирующим в их популяции. При развитии у вакцинированных ВИЧ-инфекции в сыворотке их крови преобладали антитела к gp120.16 ВИЧ-1 SF2, а не к такому же оболочечному гликопротеину вируса, вызвавшему инфекцию (*Locher C.P. et al., 1999*).

N. Larke et al. (2007) в опытах на мышах обнаружили, что включение в экспериментальные ВИЧ-вакцины антигенных белков ВИЧ различных клад (clade) «глушит» индукцию Т-клеточных ответов на другие эпитопные варианты антигенов вируса.

⁹ О повторении тяжелых пандемий гриппа есть информация в работе *Н. А. Протасова (1891)*, которая была написана еще до появления «испанки».

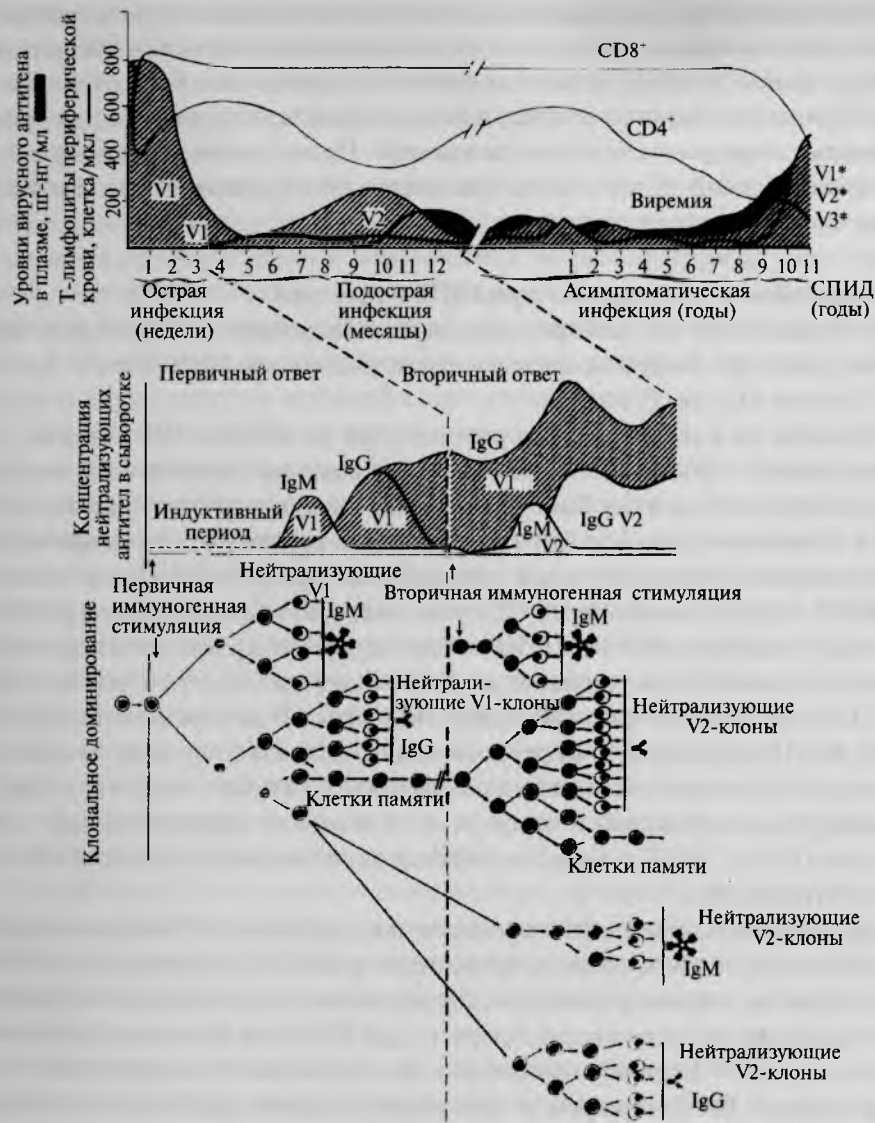


Рис. 8. Модель феномена антигенного импринтинга при ВИЧ-инфекции у людей, вызванного презентацией иммунной системе gp120.

Заштрихованная область, обозначенная как V1, соответствует вирусной нагрузке, образовавшейся в результате первичной клональной экспансии ВИЧ. Тесно связанные с ним варианты, неузнаваемые нейтрализующими антителами, обозначены как V2. Индукция последующих антительных ответов показана на нижних двух панелях. Антитела появляются вследствие индукции V3-специфических клонов В-клеток, которые продолжают экспансию из-за перекрестной реактивации близкими вариантами вируса, т. е. V2

Феномен антигенного импринга обнаружен и при изучении иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выработка антител на ВИЧ у них имеет олигоклональный характер.

Одновременно происходит нарушение соотношения к/л типов легких цепей антител, поддерживающееся в течение многих лет независимо от скорости прогрессирования заболевания. Ограниченные (restricted) и при этом стабильно поддерживающиеся антительные ответы на антигены ВИЧ у таких пациентов представляют собой одну из причин невозможности выработки плазмитами антител к ВИЧ-1, которые бы эффективно связывали сероварианты вируса, образовавшиеся в ходе персистирующего инфекционного процесса (Müller S. et al., 1993).

Антигенный импринтинг при малярии

Благодаря работам R. J. Pleass et al. (2003) удалось показать возможность создания противомаларийной вакцины на основе 19-кДа фрагмента белка MSP1₁₉, находящегося на поверхности мерозоитов *Plasmodium falciparum* – бесполой формы плазмодия. При разрыве эритроцитов мерозоиты попадают в кровь, что приводит к периодическим приступам лихорадки. Связывание специфических антител с белком MSP119 блокирует проникновение возбудителя малярии в эритроциты и активирует его уничтожение фагоцитами.

J. Wipasa et al. (2009) в опытах на мышах смоделировали ситуацию гетерогенного ответа на вакцинацию белком MSP1₁₉ в популяции людей, длительно живущих в эндемичном по малярии регионе. Ими показано, что заражение мышей *P. yoelii* YM¹⁰ вызывает образование антител к нативному MSP1₁₉, титр которых после перенесенной мышами экспериментальной малярии они повысили бустерной вакцинацией рекомбинантным белком MSP1₁₉. Однако действие, выполненное в обратном порядке, т. е. сначала однократная инъекция (субоптимальная вакцинация) рекомбинантного белка MSP1₁₉, а затем инфицирование *P. yoelii* YM, привело к образованию антител к MSP1₁₉, не обладающих протективным действием, и к снижению естественного иммунитета к заражению возбудителем малярии.

Антигенный импринтинг при лихорадке Денге

Лихорадка Денге – трансмиссивная болезнь, встречающаяся в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна. Отдельные вспышки болезни охватывают сотни тысяч человек. Ежегодно в мире не менее 50 млн человек заболевают лихорадкой Денге. Возбудитель лихорадки Денге (Dengue fever virus, DENV) – оболочечный (+)ssPHK-

¹⁰ *P. yoelii yoelii* – возбудитель малярии грызунов. Используется для моделирования малярии в экспериментах на мышах.

вирус¹¹, четыре серотипа которого (DENV1–DENV4) относятся к арбовирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В). Геном DENV имеет протяженность 11 кб. Вирусная РНК транслируется в отдельный сложный белок (polyprotein), который рассекается в цитоплазме клетки клеточными и вирусными протеазами на три структурных белка: капсидный (capsid, С); премолементарный (premembrane, prM), оболочечный (envelope, E proteins) и на 7 неструктурных белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5) (Yu I. M. et al., 2008).

Передача возбудителя инфекции среди людей осуществляется комарами *Aedes aegypti*, среди обезьян – *A. albopictus*. Обычно болезнь имеет мягкое течение и может проходить бессимптомно. В 1–5% случаев она приобретает характер геморрагической лихорадки (hemorrhagic fever, DHF). У заболевшего человека развиваются геморрагический диатез и шоковое состояние (шоковый синдром Денге), которые могут привести его к смерти (Flipse J. et al., 2013). Причины такого осложнения длительное время не были ясны, и их выяснение имеет свою историю.

В 1983 г. S. B. Halstead et al. (1983) обнаружили, что у тайских детей, доставленных в клинику в шоковом состоянии после повторного развития у них лихорадки Денге, в сыворотке крови обнаруживаются в основном антитела, специфичные к вирусам серотипов, вызвавших лихорадку Денге несколько месяцев назад.

К серотипам вирусов, обнаруженным у маленьких пациентов вирусологическими методами исследования, антитела образовывались медленно и присутствовали в сыворотке пациентов в низких титрах. Исследователи объяснили данный феномен стимуляцией В-клеток памяти, оставшихся после первого инфицирования, т.е. антигенным импринтингом.

Основными антигенами вируса Денге, в отношении которых плазмацидами синтезируются нейтрализующие антитела, являются оболочечный белок E и премолементарный белок prM. Белок E необходим для прикрепления вирусной частицы к рецептору на поверхности клетки, ее слияния с мембраной эндосомы и проникновения в клетку. Белок prM состоит из 166 аминокислот. Он выполняет роль шаперонов в фолдинге и сборке белка E и предотвращает преждевременное слияние вируса с мембраной внутри клетки. Белок prM может быть расщеплен в С-конце эндопептидазой фурином, образуя так называемую М-часть (M portion), ассоциированную с вирусной частицей. N-концевая часть prM включает 91 аминокислоту и выполняет функцию прекурсорного пептида (pr peptide). Белок E рассматривается как основная мишень для нейтрализующих DENV антител (Tang C.-T. et al., 2015).

¹¹ (+)ssРНК означает, что вирус содержит одноцепочечную (single-stranded, ss) плюс-цепь РНК, которая используется им в качестве мРНК и генома.

С иммуногенными свойствами белка prM разобраться сложнее. Установлена положительная корреляция между уровнем циркулирующих в крови prM-антител и тяжестью болезни (Rai C. et al. 2008). При вторичной инфекции у пациентов уровень антител к prM в сыворотке крови значительно выше, чем при первичном инфицировании DENV (Lai CY et al. 2008). Это позволило Y. Wang et al. (2015) предположить, что именно prM-специфические антитела играют критическую роль в иммунных ответах на DENV-инфекцию в обоих случаях – при первичном и вторичном заражении.

В созревшем вирионе белок E и prM формируют 90 гомодимеров (homodimers)¹² на поверхности вирусной частицы. Кристаллографический анализ белка E показал наличие в его структуре трех отличающихся друг от друга доменов: домен I (domain I, EDI), домен II (domain II, EDII) и домен III (domain III, EDIII). EDI связывает EDII с EDIII, организован как 8-цепочечная (eight-stranded) центральная бета-цилиндрическая (β -barrel) структура, вовлеченная в конформационные изменения. EDII – вытянутый димеризованный домен, содержащий петлю слияния на верхушке. EDIII представляет собой иммуноглобулинподобный регион, который является связывающим сайтом клеточного рецептора клетки-мишени. Моноклональные АТ к EDIII наиболее серотип-специфичны и блокируют развитие инфекции (Tang C.-T. et al., 2015). Схема жизненного цикла DENV представлена на рис. 9.

Секретируемый неструктурный гликопротеин NS1 играет опосредованную роль в патогенезе DENV. Антитела к NS1 способны связываться с клетками эндотелия и вызывать их апоптоз (Lin C.F., et al., 2002; Liu I.J. et al., 2011).

Главную роль в антигенном импринтинге играют эпитопы третьего домена белка E (EDIII). В отношении их происходит выработка антител с широкой перекрестной активностью к белку E вирусов Денге других серотипов, обладающих низкой авидностью (Midgley C.M. et al., 2011; Xu M.H. et al., 2012)¹³. Антигенный импринтинг оказался только частью патогенетического механизма развития DHF, в котором участвует иммунная система. Образующиеся в ответ на повторное инфицирование вирусом другого серотипа антитела к вирусам серотипа, вызвавшего первый инфекционный процесс, обладают перекрестной специфичностью к штамму вируса, вызвавшего повторное инфицирование пациента, но они не нейтрализуют его, а способствуют размножению в организме человека, связывая вирусные частицы с Fc-рецепторами (FcR) на поверхности макрофагов/моноцитов. Феномен называется антителозависимым усилением инфекции и подробно описан в главе 3.

¹² Т.е. состоит из двух идентичных полипептидных цепей.

¹³ Авидность, авидитет (лат. aviditas – алчность, страсть) – степень сродства антител к антигену, определяющая скорость и полноту протекания иммунных реакций, а также прочность полученного комплекса «антиген–антитело».

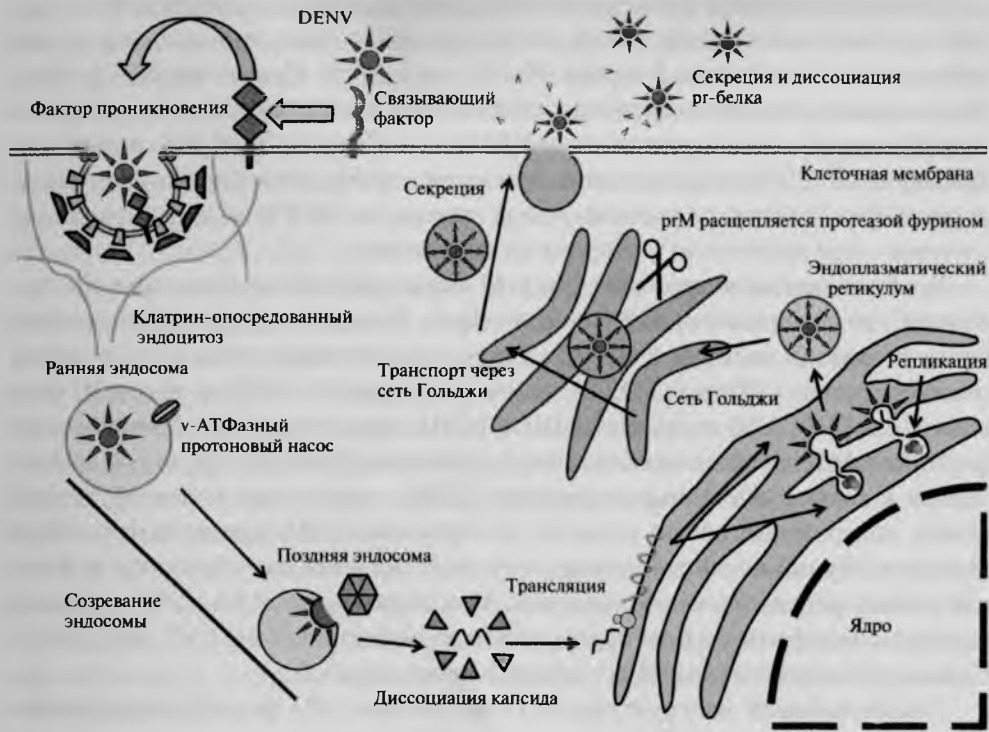


Рис. 9. Жизненный цикл DEN VV.

Вирус проникает в клетку по механизму рецептор-опосредованного эндоцитоза. Клеточная мембрана впячивается внутрь клетки, формируя окаймленные ямки. Внутриклеточная сторона окаймленной ямки в основном включает белок клатрин (clathrin). В зависимости от серотипа вируса или типа клетки вирус при pH 6,0 сливается со стенкой ранней эндосомы и покидает ее либо это происходит при pH 5,0–6,0 уже в поздней эндосоме. В эндоплазматическом ретикулуме (endoplasmic reticulum, ER) (+)РНК транслируется на рибосомах с образованием отдельного полипротеина, который в последующем процессируется на 7 неструктурных белков и три структурных белка: С, ргМ и Е-белок. Неструктурные белки инициируют репликацию РНК вируса, ргМ и Е-белки формируют гетеродимеры, которые ориентированы в просвет эндоплазматического ретикулума, где происходит частичная сборка вирионов. РНК вируса ассоциируется с С-белком и формирует нуклеокапсид, который «одевается» липидной мембраной, содержащей гетеродимеры ргМ- и Е-белков. Из цитоплазмы клетки вирионы выводятся через сеть Гольджи, где происходит их созревание – ргМ расщепляется сериновой протеазой фурином с образованием растворимых рr- и М-белков. рr-белок остается ассоциированным с Е-белком в процессе экзоцитоза, предотвращая преждевременное слияние вирионов с участками сети Гольджи, имеющими кислые значения pH. Попав в нейтральную среду межклеточного пространства, рr-белок диссоциирует, и вирусная частица становится способной вызывать инфекционный процесс, т.е. созревшей

Суть феномена антигенного импринтинга

Приведенные выше данные позволяют кратко изложить суть феномена антигенного импринтинга. При повторном контакте иммунной системы с патогенным микроорганизмом и/или антигенами вакцины различия между старым вариантом эпитопа антигена и его новым вариантом могут быть «незамеченными» иммунной системой примерно так, как в оптический прибор не различаются детали, выходящие за пределы его разрешающей способности. И тогда в процессе антигенной стимуляции первыми активизируются В-клетки памяти, «запомнившие» предыдущий антиген.

Далее они дифференцируются в плазмочиты, продуцирующие антитела в отношении этого антигена, хотя иммунная система с ним не контактирует. Образующиеся антитела не способны эффективно нейтрализовать возбудитель инфекционной болезни, выработка же специфических к нему антител тормозится из-за подавления «наивных» В-клеток, активизировавшихся В-клетками памяти.

Как заметили *J. H. Kim et al. (2009)*, в данном случае В-клетки памяти формируют «слепое пятно» («blind spot») иммунной системы. *M. S. Parsons et al. (2013)* такой ответ В-клеток памяти назвали «замороженным репертуаром» (repertoire freeze). Закон Дженнера-Пастера и правило Бернета соблюдаются, но при антигенной дистанции между штаммами (серотипами, серовариантами) возбудителя инфекционной болезни, превышающей размеры «слепого пятна» иммунной системы.

Для возбудителей инфекционных болезней, вызывающих феномен антигенного импринтинга, характерны следующие особенности презентации их антигенов иммунной системе инфицированного животного или человека:

- наличие эпитопов, экранированных сахарами, и/или с ограниченной иммунодоминантностью;
- наличие антигенных детерминант, перекрестно реагирующих с возбудителями инфекционных болезней, принадлежащих к семействам таксономически малосвязанных патогенов;
- выраженная и олигомерная презентация эпитопов иммунной системе;
- незначительные различия в аминокислотных последовательностях или в форме антигенных детерминант возбудителя инфекционной болезни и гомологичных белков хозяина;
- способность формировать пул длительно живущих В- и Т-клеток памяти;
- способность формировать олигоклональный сывороточный профиль после перенесенной инфекции или вакцинации (т.е. происходит ответ только на доминантные эпитопы).

Обнаружение феномена антигенного импринтинга

Исследуется соответствие специфичности антительного ответа экспериментального животного введенному антигену вакцины или антигенному комплексу возбудителя инфекционной болезни. Планируя такие исследования, необходимо учитывать, что при инфекционном процессе и вакцинации иммунная система пациента может реагировать на разные эпитопы одних и тех же антигенов. Поэтому выявление феномена антигенного импринтинга при доклиническом исследовании вакцин целесообразно вести по трем направлениям:

- 1) в условиях «после перенесенной инфекционной болезни»;
- 2) в условиях «после предыдущей вакцинации»;
- 3) сочетанием повторного (многократного) инфицирования возбудителями близких антигенных подтипов с вакцинациями препаратами, полученными на основе таких возбудителей.

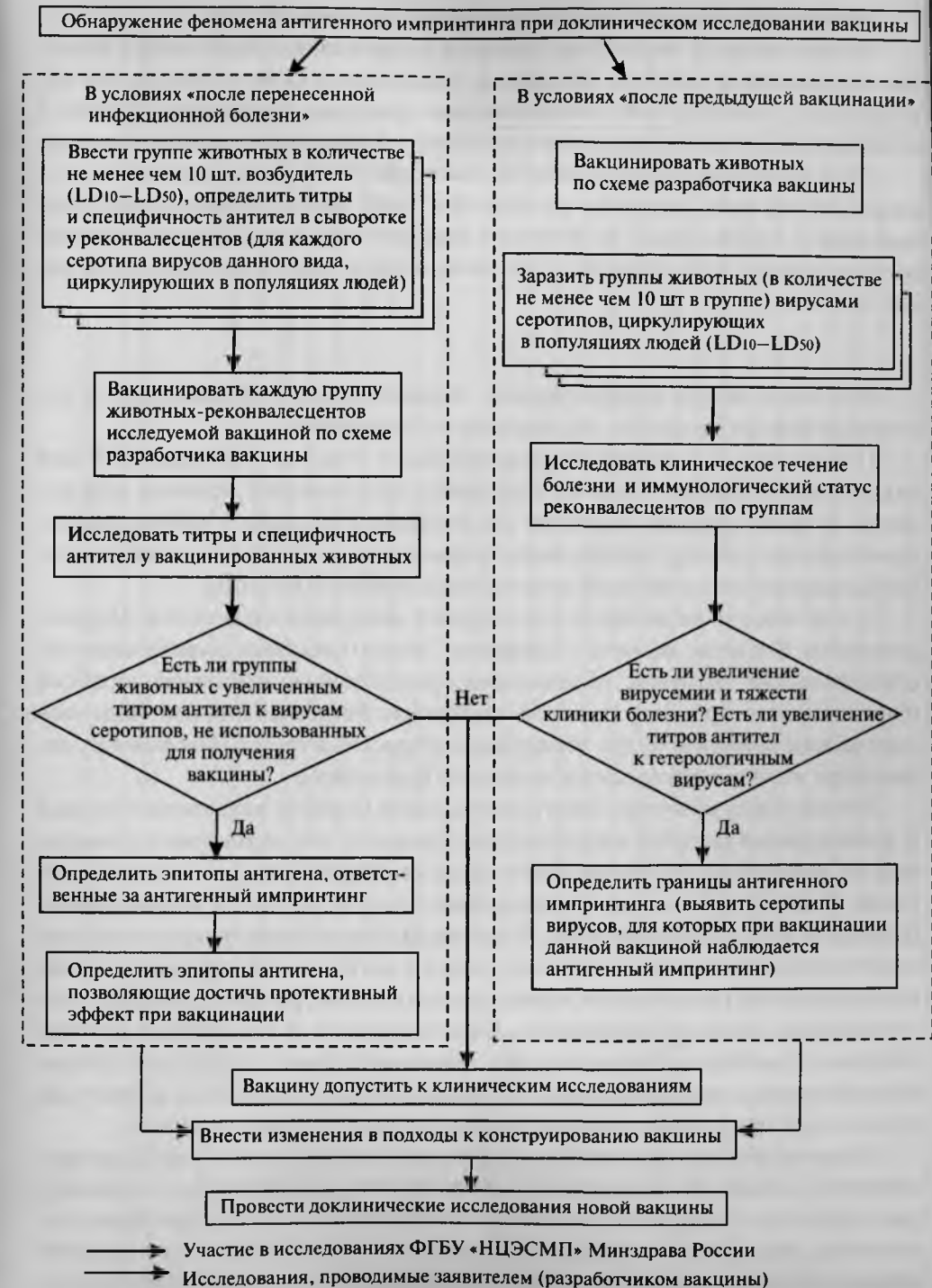
Блок-схема алгоритма исследования феномена антигенного импринтинга в доклиническом исследовании вакцины приведена на рис. 10.

Первое направление исследований предполагает заражение животных возбудителями серотипов вирусов, преимущественно циркулирующих в популяциях людей в настоящее время и циркулировавших в прошлом. Такие данные получают сероэпидемиологическими исследованиями. Второе направление предполагает заражение животных штаммами возбудителей инфекционных болезней, распространившихся среди людей уже после вакцинации исследуемыми вакцинами. Третье – моделирование эпидемий и проведенных вакцинаций за определенный промежуток времени.

Общими требованиями при доклиническом изучении риска развития антигенного импринтинга у ранее вакцинированных людей должно быть приведение разработчиком вакцины в регистрационном досье результатов экспериментов, в которых исследованы:

- 1) границы феномена, т. е. очерчен «круг» близкородственных видов микроорганизмов (их серотипов или изолятов), при инфицировании которыми вакцинированных людей возможно усиление инфекционного процесса;
- 2) эпитопы антигенов, ответственные за феномен антигенного импринтинга, и эпитопы, ответственные за протективный эффект вакцинации.
- 3) методические подходы к устранению антигенного импринтинга при вакцинации.

Рис. 10 (справа). Блок-схема алгоритма исследования феномена антигенного импринтинга при доклиническом изучении вакцин. OAS – phenomenon of original antigenic sin. Здесь мы используем его синоним – антигенный импринтинг



Устранение антигенного импринтинга при вакцинации

Осуществляется либо путем удаления из антигенного компонента вакцины определенных эпитопов (например, вызывающих синтез перекрестно-реагирующих антител), либо специальными приемами вакцинации. В табл. 3 обобщены подходы к устранению антигенного импринтинга при вакцинации.

Судя по самому факту появления таких работ и по датам поступления в редакции научных журналов рукописей статей, необходимость разработки подходов к преодолению антигенного импринтинга при массовых вакцинациях населения, уже осознана за рубежом, и такие работы ведутся там не менее 5–10 лет.

* * *

Роль антигенного импринтинга в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах заключается в следующем:

1) антигенный импринтинг, развившийся в ответ на инфекционный или вакцинальный процесс (или их сочетание), сопровождает человека всю его жизнь и предопределяет реакцию его иммунной системы в инфекционных процессах и структуру заболеваемости населения во время эпидемий (пандемий), вызванных тем же возбудителем инфекционной болезни;

2) при полном антигенном совпадении с возбудителем болезни, сформировавшим В-клетки памяти в прошлом, этими клетками вырабатываются специфические антитела, обладающие протективным действием, развития инфекционного процесса может не произойти. Ретроспективным эпидемиологическим анализом будут обнаружены возрастные группы населения, оказавшиеся мало вовлеченными в эпидемию (пандемию);

3) если между возбудителями инфекционной болезни, вызвавшими первый и последующий (второй) инфекционные процессы, нет антигенного совпадения, но антигенная дистанция между ними настолько мала, что иммунная система не может «отличить» штамм (сероподтип) возбудителя инфекционной болезни от того, что сформировал В-клетки памяти во время первого инфекционного процесса, то плазмциты синтезируют антитела, специфичные к штамму (сероподтипу) возбудителя инфекционной болезни, распространявшегося в ту пандемию, когда сформировались В-клетки памяти. В результате иммунная система «отрабатывает ложную цель», защитный эффект отсутствует. При ретроспективном эпидемиологическом анализе будут обнаружены возрастные группы населения, понесшие наибольшие потери в данную пандемию;

4) при проявлении антигенного импринтинга в ответ на возбудитель инфекционной болезни или вакцинацию кроме антител, специфичных к антигену, распознанному иммунной системой человека первым, будут образовываться антитела, реагирующие перекрестно с возбудителями близких по антигенной структуре штаммов, но обладающие по отношению к ним низкой авидностью,

Таблица 3

Устранение антигенного импринтинга при вакцинации

Способ устранения антигенного импринтинга	Возбудитель инфекционной болезни	За счет чего устраняется антигенный импринтинг	Источник
Удаление перекрестно реагирующих эпитопов у доминантного антигена вируса Денге	DENV	Авторы пошли по пути создания узко специфических моновакцин. Ими разработана ДНК-вакцина на основе плазмиды pVDI-CRR с клонированными структурными генами оболочечного белка E и премаембранного белка (pM). Замены аминокислотных последовательностей проведены в двух регионах белка E, необходимых для синтеза перекрестно реагирующих антител (домен II высококонсервативного белка слияния А-цепи и DE-петли домена III). После поглощения ДНК-вакцины клетками реципиента структурные гены антигенов транскрибируются и транслируются. Клетки синтезируют белки самособирающиеся в вирус-подобные частицы (virus-like particles, VLPs), презентующие эпитопы белка ЕТ- и В-лимфоцитам	Crill W.D. et al., 2012
Активизация дендритных клеток специальными адьювантами	Вирус гриппа	Мыши последовательно заражались близкими по гемагглютинирующей и нейраминидазе вирусами гриппа серотипа H1N1 (A/PR/8/34 и A/FM/1/47). Использование в качестве адьювантов токсина Bordetella pertussis (PT), CpG ODN (синтетические олигонуклеотиды, содержащие CpG-мотивы) или наноземульсии, включающей сквален «масло в воде» (NE), позволяло устранить антигенный импринтинг, если их вводили при первой и второй вакцинациях	Kim J.H. et al., 2012
Стратегия гетерологического приращивающего бустинга (heterologous prime-boost strategy)	ВИЧ	Последовательная замена антигенов при бустерных и приращивающих вакцинациях. Пример такой стратегии – исследование в Таиланде эффективности ВИЧ-вакцины. Первым вакцинным компонентом был рекомбинантный вектор на основе поксвируса канарейки (recombinant canary pox vector) ALVAC-HIV (vCP1521). Вектор экспрессировал гены оболочечных белков ВИЧ-1 (из CRF01_AE 92TH023 и LAI-вирусов), gag (LAI) и протеазу (LAI). Второй вакцинирующий компонент представлял собой смесь из двух CHO-производных оболочечных белков ВИЧ-1, сорбированных на алюминии и названных AIDSVAХ В/Е. Первым вводили пациентам на 1 и 4 неделе vCP1521. Затем, через 12 и 24 недели им вводили vCP1521, смешанный с AIDSVAХ В/Е	В г о w п S.A. et al., 2010

и способные усиливать инфекционный процесс (эффект антителозависимого усиления инфекции, см. главу 3);

5) если антигенная дистанция между штаммом (сероподтипом) возбудителя инфекционной болезни, вызвавшим инфекционный процесс в прошлом и вызвавшим новый инфекционный процесс, настолько велика, что иммунная система его распознает, то иммунный ответ может быть направлен на противодействие этому штамму (сероподтипу). Одновременно сформируются новые В-клетки памяти, которые при последующих вспышках этой же инфекционной болезни будут реагировать с возбудителем болезни так, как описано выше (пп. 1–4);

6) при многократном заражении человека сероподтипами возбудителя инфекции, способного индуцировать развитие феномена антигенного импринтинга, серология болезни искажается, установление подтипа возбудителя болезни возможно молекулярно-генетическими методами;

7) при развитии феномена антигенного импринтинга многократная вакцинация и перенесенные инфекционные болезни делают мало предсказуемыми ответы иммунной системы на повторное заражение этими же возбудителями инфекционной болезни: от иммунитета, предотвращающего развитие инфекционной болезни, до ее утяжеления с летальными исходами у заболевших. Поствакцинальные осложнения, связанные с антигенным импринтингом, могут проявляться через десятилетия после ее проведения. Вакцинация одной и той же вакциной может дать противоположные результаты в группах населения, имеющих разную эпидемическую историю и ранее многократно вакцинированных этой же вакциной;

8) развитие антигенного импринтинга возможно у лиц, ранее вакцинированных в отношении возбудителей инфекционных болезней человека, представителей семейств Orthomyxoviridae, Arenaviridae, Retroviridae, Flaviviridae, Parvoviridae и Plasmodiidae. Поэтому для разработчиков вакцин, предназначенных для профилактики инфекционных болезней, вызываемых микроорганизмами, представителями данных семейств, обязательным должно быть получение на стадии доклинического исследования доказательств отсутствия риска развития у людей данного феномена.

3. Феномен антителозависимого усиления инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE)

Природа феномена антителозависимого усиления инфекции (62). Стадии антителозависимого усиления инфекции (66). Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции (75). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной предшествующим инфекционным процессом (76). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся без предварительной «сенсibilизации» иммунной системы (79). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся в ходе персистирующего инфекционного процесса (81). Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной вакцинацией (84). Схема выявления феномена антителозависимого усиления инфекции (87). Устранение феномена антителозависимого усиления инфекции при вакцинации (87)

В западных источниках принято считать, что феномен антителозависимого усиления инфекции впервые описан *R. A. Hawkes (1964)*, обнаружившим повышение продукции различных флавивирусов (японского энцефалита, энцефалита долины Мюррей и др.) в клетках куриного эмбриона, впервые экспонированных к вирусам, находящимся в среде с низким содержанием специфических антител. Он привел экспериментальные доказательства связи увеличения «выхода» вируса с образованием комплекса «вирус–антитело» (*Hawkes R.A., Lafferty K.J., 1967*)¹. Эти данные настолько расходились с общепринятыми представлениями о защитной роли антител в инфекционном процессе,

¹ Первое клиническое описание антителозависимого усиления инфекции оставил *Д. К. Заболотный*, наблюдавший в 1899 г. в Вэньчане (Монголия) появление пустулезной формы чумы у больного с бубонной чумой на пятые сутки после введения противочумной сыворотки. Он объяснил это явление примерно так, как его объясняют сегодня – антитела к возбудителю чумы распространили его по фагоцитирующим клеткам и усилили инфекционный процесс (*Заболотный Д.К., 1899*). Можно предположить, что из-за низкого качества противочумной сыворотки и ненадлежащих условий ее хранения во время экспедиции к очагам чумы в Монголии, антитела к возбудителю чумы утратили нейтрализующее действие, но сохранили способность взаимодействовать с FcR.

что их посчитали артефактами. В начале 1970-х гг. другие западные исследователи обнаружили аналогичное явление уже при развитии эпидемического процесса. Наличие антител в сыворотке крови реконвалесцента, оставшихся после легко перенесенных случаев лихорадки Денге, при повторном заражении DENV другого серотипа приводит к тяжелому течению болезни (Halstead S.B. et al., 1973; 2010). За рубежом феномен антителозависимого усиления инфекции систематически изучается с конца 1980-х гг. (Thomas H.I. et al., 1996). Но его описание в российских руководствах для врачей не приводится.

Природа феномена антителозависимого усиления инфекции

Феномен антителозависимого усиления инфекции заключается в усилении инфекционного процесса специфическими к возбудителю инфекционной болезни антителами. Такие антитела образуют комплексы с возбудителем инфекционной болезни или его токсином и посредством Fc-фрагмента антитела² взаимодействуют либо со специфическим к Fc-фрагменту рецептором (Fc-receptor, FcR), либо с рецептором комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Усиление инфекционного процесса происходит в результате размножения микроорганизма в фагоцитирующих клетках.

Феномен проявляется в основном в ответ на образование антител изотипа IgG1, специфических к возбудителю инфекционной болезни. На поверхности моноцитов/макрофагов имеются три типа рецепторов Fc, связывающие Fc-фрагмент IgG: это сиалогликопротеины FcγRI, FcγRII и FcγRIII (CD16). FcγRI наиболее представлен на моноцитах/макрофагах человека и взаимодействует с IgG с наибольшей авидностью. Поэтому ему принадлежит «лидерство» среди других рецепторов моноцитов/макрофагов в реализации феномена (Henchal E.A. et al., 1985).

Взаимодействие комплекса «антитело – возбудитель инфекционной болезни» с Fc-рецепторами и рецепторами комплемента моноцитов/макрофагов способствует *изменению тропности возбудителя болезни в ходе инфекционного процесса*. Например, коронаровирус, вызывающий острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), на начальной стадии инфекционного процесса не инфицирует моноциты/макро-

² Fc-фрагмент Ig (кристаллизирующийся фрагмент иммуноглобулина, fragment crystallizable region, Fc region) – концевая часть молекулы иммуноглобулина, которая взаимодействует с Fc-рецептором на поверхности клетки и с некоторыми белками системы комплемента. Другая часть антитела называется Fab (от англ. fragment antigen binding) и состоит из двух переменных участков, определяющих специфичность мишени, которую связывает антитело. Fc-фрагменты антител одного класса консервативны.

фаги человека, так как на поверхности этих клеток нет узнаваемых им рецепторов³. Антитела к шипу оболочки коронаровируса, вырабатываемые иммунной системой человека в ответ на инфекцию, способствуют проникновению SARS-CoV в моноциты (CD68⁺)⁴ и макрофаги через FcγRIIA-рецептор и утяжеляют течение болезни (Yip M.S. et al. 2014).

Парвовирус B19 (parvovirus B19, B19V) в условиях *in vitro* показывает строгую тропность к эритроидным клеткам-предшественникам и вызывает их гибель. Клинические проявления парвовирусной инфекции обычно согласуются с этими представлениями о специфичности вируса. У здоровых детей инфекция часто проявляется только в виде неопасной инфекционной эритемы. У взрослых пациентов поражения кожи менее распространены, но встречаются случаи острой и хронической кардиомиопатии с высоким содержанием ДНК парвовируса B19V в эндотелиальных клетках миокарда, что находится в противоречии с результатами опытов, выполненных в условиях *in vitro*, показавших невозможность такой инфекции. K. Kietzell et al. (2014) установили, что в основе поглощения эндотелиальными клетками B19V лежит механизм, использующий антителозависимое усиление инфекции. Специфические к B19V антитела, образуя комплекс с вирусом и взаимодействуя с поверхностным гликопротеином эндотелия CD93 – рецептором температурочувствительного фактора комплемента C1q, увеличивают его поглощение эндотелиальными клетками миокарда почти в 4000 раз. Этот механизм они считают основным в развитии поражения миокарда при парвовирусной инфекции.

Антителозависимое усиление инфекции *утяжеляет течение инфекционной болезни, вызванной близкородственным микроорганизмом (или микроорганизмом того же серокомплекса), если в крови больного присутствуют перекрестно реагирующие антитела*. С такой проблемой столкнулись японские эпидемиологи, обнаружившие тяжелое течение лихорадки Денге у первично инфицированных DENV-2 жителей южных районов Японии, эндемичных по японскому энцефалиту (Japanese encephalitis, JE), совершивших

³ Основной среди них рецептор ангиотензинконвертирующего фермента 2 (receptor angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), взаимодействуя с которым SARS-CoV проникает в клетки респираторного тракта (Yip M.S. et al. 2014).

⁴ CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) – гликопротеин из семейства лизосомальных мембранных белков (lisosomal-associated membrane protein, LAMP). Экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов. Белок экспрессирован на моноцитах крови и тканевых макрофагах. Кроме этого присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках. Белок широко используется как маркер макрофагов и опухолевых клеток макрофагального происхождения.

поездки в районы Юго-Восточной Азии, эндемичные по лихорадке Денге. До 2% таких жителей на протяжении жизни переболевают японским энцефалитом и имеют нейтрализующие антитела к его возбудителю – вирусу японского энцефалита. Их количество среди людей моложе 50 лет постоянно увеличивается из-за осуществления различных программ по вакцинации населения против японского энцефалита, тем самым увеличивается риск геморрагического течения лихорадки Денге при первичном заражении DENV (Sato R. et al., 2015).

Обратный пример описан в США. У пациента, умершего от геморрагической формы лихорадки Западного Нила, ретроспективно были обнаружены антитела к DENV-2. Вирус Западного Нила (*West Nile virus, WNV*) эндемичен для некоторых регионов США. Как и DENV, WNV относится к семейству *Flaviviridae* и имеет с DENV общие эпитопы (Stiasny K. et al., 2006; Paddock C.D. et al., 2006).

Феномен антителозависимого усиления инфекции наиболее характерен для инфекционных процессов, вызываемых вирусами, имеющими следующие особенности⁵:

- а) обычно они реплицируются в макрофагах;
- б) индуцируют продукцию большого количества антител с перекрестной специфичностью и низкой способностью к нейтрализации гомологичных вирусов;
- в) способны к персистентной инфекции, характеризующейся продолжительной вирусемией (Tirado S.M., Yoon K.J., 2003).

Антителозависимое усиление инфекции может быть следствием антигенного импринтинга, если при развитии у человека повторной инфекции образуются низкоаффинные антитела, перекрестно реагирующие с доминирующими антигенными эпитопами, как, например, это происходит в отношении эпитопов оболочечного белка Е разных серотипов вируса Денге (Midgley C.M. et al., 2011; Crill W.D. et al., 2012).

Феномен антителозависимого усиления инфекции обнаружен при инфекционных процессах, вызываемых бактериальными патогенами, но изучен фрагментарно. Например, порообразующий токсин золотистого стафилококка – лейкоцидин, усиливает свое токсическое действие, если в крови человека содержатся специфические к нему антитела (Yoong P., 2010). Такой же эффект вызывают моноклональные антитела к токсину А патогенных клостридий (He X. et al., 2009). Имеются косвенные доказательства причастности антителозависимого усиления инфекции к прогрессированию

⁵ Феномен антителозависимого усиления инфекции, показанный в условиях *in vitro*, не обязательно воспроизводится в условиях *in vivo* (Kreil T.R., Eibl M.M., 1997).

туберкулезной инфекции и Ку-лихорадки. При аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis* мышей 57BL/6, дефицитных по рецептору FcγIIb, патологические изменения у них развиваются через 30 суток, у интактных мышей через 20 суток (Maglione P.J. et al., 2008). В условиях *in vitro* показано, что антитела к *C. burnetii* I фазы стимулируют ее размножение в макрофагах более эффективно, чем антитела к этому же микроорганизму II фазы (Reimer L.G. 1993; Shannon J., Heinzen R., 2009).

Антителозависимое усиление инфекции может способствовать развитию болезней, обычно считающихся соматическими. Сахарный диабет первого типа связывают с деструкцией синтезирующих инсулин бета-клеток поджелудочной железы. В основе развития такой патологии рассматриваются наследственные факторы. В последние годы проясняются и другие причины гибели бета-клеток. Эпидемиологические исследования популяций людей со сходным генетическим профилем позволили установить тесную связь между генетическими факторами и факторами внешней среды в патогенезе диабета первого типа (Kondrashova A. et al., 2005).

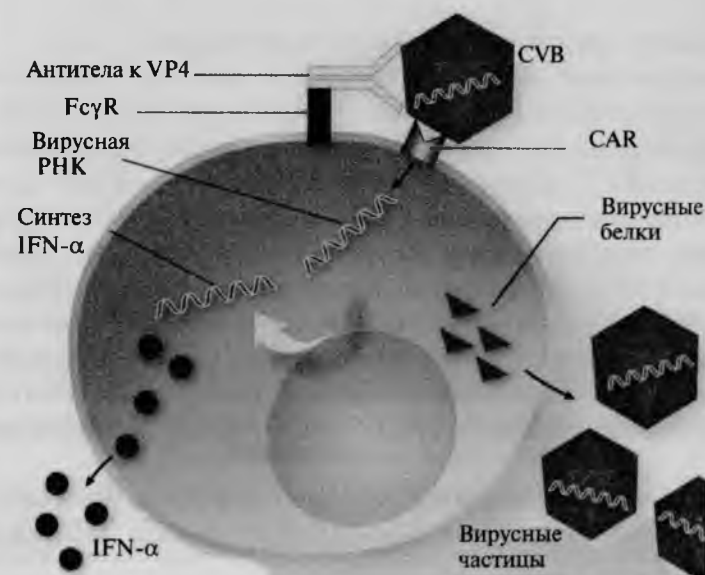


Рис. 11. Антителозависимое усиление инфекции, вызванной вирусом Коксаки В. Антитела к VP4 связывают CV-B, образовавшийся комплекс «антитело-CV-B», взаимодействует на поверхности моноцитов с рецепторами CV-B и аденовируса (Coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR) и Fc-рецепторами (FcγRII и FcγRIII). Комплекс «антитело-CV-B» проникает в клетку, вирусная РНК высвобождается в цитоплазму и стимулирует синтез IFN-альфа. Одновременно в клетке происходит размножение CV-B, вирусные частицы поступают в кровь, усиливая инфекционный процесс

В качестве главного кандидата на такой внешний фактор, по данным эпидемиологических и экспериментальных исследований, рассматривается вирус Коксаки типа В (Coxsackievirus-B, CV-B), энтеровирус семейства Picornaviridae (Jaidane H., Hober D., 2008)⁶. Иммунная система человека легко узнает этот вирус по его доминирующему антигену – структурному белку VP4 (viral protein, VP). VP4 расположен на поверхности вириона, и выступает с неё в виде шипа. Он связывается с рецепторами на поверхности клеток-мишеней и управляет внедрением вируса в клетку. Но антитела к VP4 не блокируют инфекцию, а запускают механизм ее антителозависимого усиления (рис. 11).

Повторное инфицирование CV-B в сочетании с феноменом антителозависимого усиления инфекции стимулируют нефизиологический синтез IFN-альфа, способствующего развитию аутоиммунных реакций в отношении β-клеток поджелудочной железы у пациентов, генетически предрасположенным к развитию сахарного диабета первого типа (Stewart T.A. et al., 1993). Одновременно моноциты играют роль «троянского коня», распространяя CV-B по β-клеткам поджелудочной железы (рис. 12).

Стадии антителозависимого усиления инфекции

Антителозависимое усиление инфекции развивается в две стадии:

внешнее антителозависимое усиление инфекции (extrinsic ADE, eADE) – вирусспецифическое антитело, образовавшее комплекс с вирусом посредством взаимодействия его Fc-фрагмента с рецептором Fc (FcR) и/или с рецепторами комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток, усиливает распространение вируса по фагоцитирующим клеткам;

внутреннее (внутриклеточное) антителозависимое усиление инфекции (intrinsic ADE, iADE) – комплексы «вирус – специфическое антитело»⁷, взаимодействующие с фагоцитирующей клеткой через Fc-рецепторы и рецепторы комплемента, запускают сигнальные механизмы, блокирующие ее противовирусную защиту и тем самым способствуют внутриклеточному размножению вируса.

Внешнее антителозависимое усиление инфекции. Феномен наблюдается в двух вариантах: а) комплемент-опосредованное антителозависимое

⁶ Их 6 серотипов.

⁷ Этот процесс отличается от образования иммунных комплексов, приводящих к развитию так называемых иммунокомплексных болезней (ревматоидный артрит, сывороточная болезнь, системная красная волчанка и др.), тем, что комплексы «вирус – специфическое антитело» не вызывают прямого повреждения тканей и органов. Их патологическое действие проявляется через усиление инфекционного процесса. Более подробно с патогенезом иммунокомплексных болезней можно ознакомиться по монографии Н. А. Константиновой (1996).

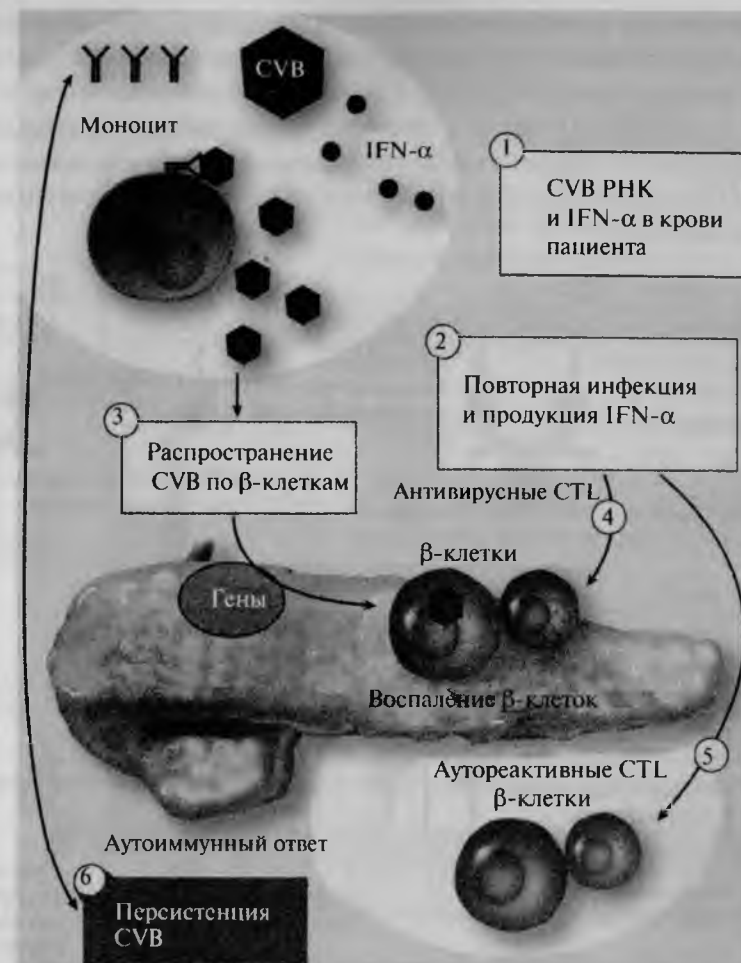


Рис. 12. Роль антителозависимого усиления инфекции в патогенезе диабета первого типа.

Антитела к CV-B повышают инфицированность моноцитов CV-B, что приводит к увеличению количества РНК CV-B и IFN-альфа в сыворотке крови больных сахарным диабетом первого типа (1). ADE усиливает инфицированность макрофагов при повторном инфицировании CV-B; одновременно увеличивается синтез IFN-альфа (2). Благодаря ADE, размножившийся CV-B повышает вирусную нагрузку в бета-клетках и усиливает их разрушение (3). Инфицирование бета-клеток CV-B приводит к развитию местного воспалительного процесса и формированию противовирусных цитотоксических Т-лимфоцитов (cytotoxic T lymphocytes, CTL), разрушающих вирусинфицированные бета-клетки (4). Происходит активация аутореактивных CTL, направленных на бета-клетки (5). CV-B размножается в других органах и тканях, вызывая развитие перикардита, миокардита, гепатита, плеврита (6)

усиление инфекции (complement-mediated ADE; C-ADE) и б) независимое от комплемента и связанное с Fc-рецептором антителозависимое усиление инфекции (Fc-receptor-mediated ADE; FcR-ADE) (Tirado S.M., Yoon K.J. 2003; Takada A. et al. 2003). На рис. 13 показана общая схема развития феномена антителозависимого усиления инфекции, на рис. 14. показана зависимость феномена нейтрализации вирусов и усиления инфекции от концентрации специфических антител.

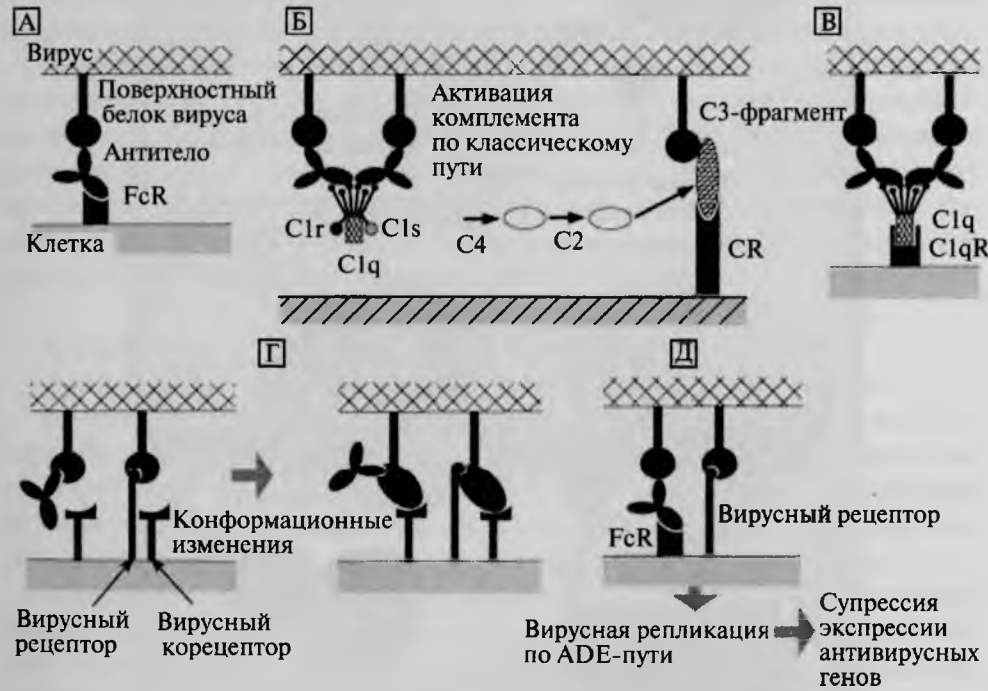


Рис. 13. Общая схема развития феномена антителозависимого усиления инфекции при вирусных инфекциях.

А. Взаимодействие между антителом и FcR на поверхности макрофага. Б. Фрагмент C3 комплемента (компонент комплемента, после присоединения которого весь этот комплекс приобретает способность прилипать к различным частицам и клеткам) и рецептор комплемента (complement receptor; CR) способствуют присоединению вируса к клетке. В. Белки комплемента C1q и C1qR способствуют присоединению вируса к клетке (в составе молекулы C1q имеется рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела). Г. Антитела взаимодействуют с рецептор-связывающим сайтом вирусного белка и индуцируют его конформационные изменения, облегчающие слияние вируса с мембраной. Д. Вирусы, получившие возможность реплицироваться в данной клетке посредством внешнего антителозависимого усиления инфекции, супрессируют антивирусные ответы со стороны антивирусных генов клетки

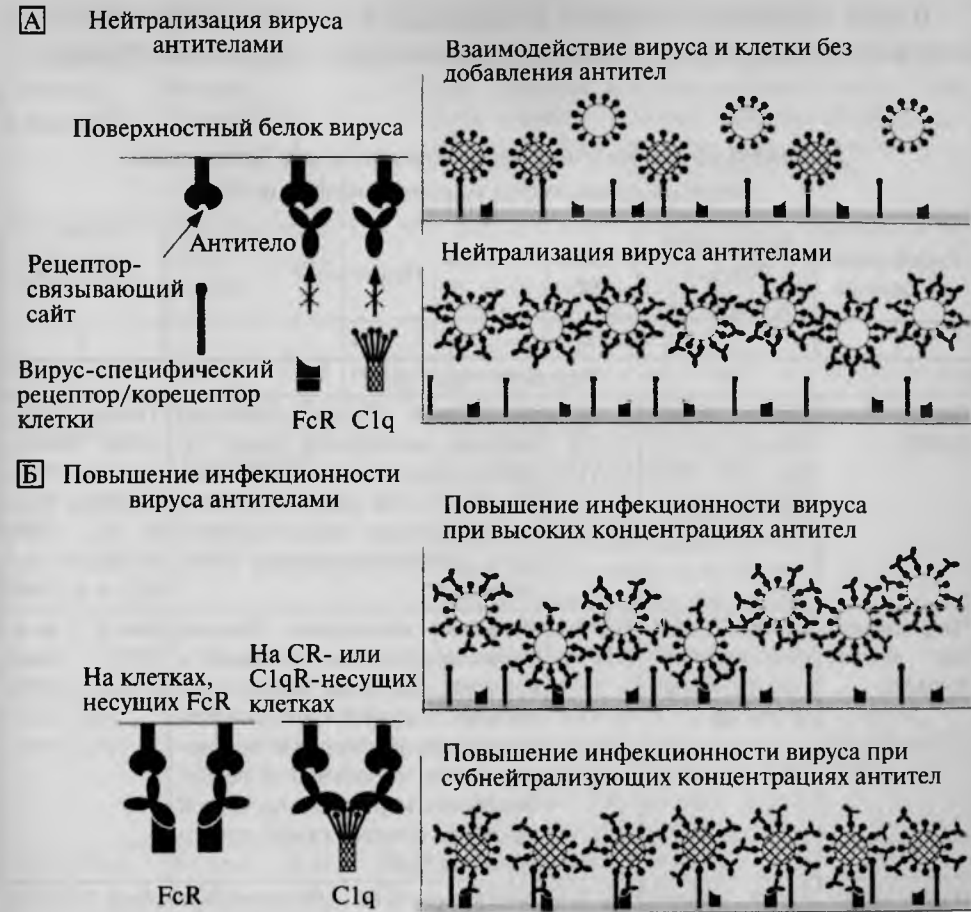


Рис. 14. Зависимость феномена нейтрализации вирусов и усиления инфекции от концентрации специфических антител.

А. Нейтрализация вируса специфическими антителами. Если большинство функциональных сайтов вирусных белков заблокировано антителами (левая панель), то при высоких концентрациях антител проникновение вируса в клетку ингибируется независимо от типа антител (нижняя правая панель).

Б. Повышение инфекционности вируса специфическими антителами. Когда Fc-фрагмент нейтрализующего антитела оказывается способным связываться с FcR или C1q (левая панель), антитела могут усиливать инфективность вируса (virus infectivity) в субнейтрализующих концентрациях, при которых свободные вирусные белки могут инициировать проникновение вируса в клетку (нижняя правая панель). При высоких концентрациях нейтрализующих антител связывание вируса с клетками происходит посредством Fc-фрагмента нейтрализующего антитела. C1q – субъединица белка комплемента C1. В составе молекулы C1q имеется рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела

В табл. 4 обобщены сведения по вирусным и бактериальным инфекциям, сопровождающимся феноменом антителозависимого усиления инфекции.

Таблица 4.

Инфекционные болезни, сопровождающиеся феноменом антителозависимого усиления инфекции*

Инфекционная болезнь	Возбудитель болезни (семейство)	Тип ADE	Примечание	Источник
1	2	3	4	5
Вирусные инфекции				
ВИЧ/СПИД	<i>Human immunodeficiency virus</i> , HIV, ВИЧ (Retroviridae)	F c R - A D E . C-ADE	На ранней стадии инфекции феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE). По типу C-ADE феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции	Thomas H.J., 1996; Homsy J. et al., 1989; Robinson W.E. et al., 1988; Radkowski M.T. et al., 1993
Инфекционная анемия лошадей	<i>Equine infectious anemia virus</i> , EIAV (Retroviridae)	F c R - ADE	Показано обострение болезни у вакцинированных лошадей и пони как следствие присутствия антител, индуцированных введением инактивированной цельновирионной вакцины или рекомбинантной вакцины, полученной на основе поверхностного гликопротеина EIAV	Issel C.J. et al. 1992; Wang S.Z. et al., 1994
Иммунодефицит кошек	<i>Feline immunodeficiency virus</i> , FIV (Retroviridae)	F c R - ADE	Вакцинирование оболочечным рекомбинантным белком вируса усиливает вирусемия. Усиление клинических признаков болезни у кошек при росте титров антител к коровому белку (core protein) FIV	Hosie M. J. et al., 1992
Лихорадка Эбола	<i>Virus Эбола</i> (Filoviridae)	F c R - A D E , C-ADE	Сыворотка, взятая от мышей, иммунизированных ДНК вакциной с геном поверхностного гликопротеина вируса Zaire, вызывает ADE	Takada A. et al., 2001
Лихорадка Марбург	<i>Virus Марбург</i> (Filoviridae)	C-ADE	ADE наиболее выражен при инфекции, вызванной вирулентным изолятом Angola	Nakayama E. et al., 2011
Гепатит С	<i>Virus гепатита С</i> (Flaviviridae)	F c R - ADE	ADE рассматривается как основная причина, мешающая созданию эффективных вакцин	Meyer K. et al., 2008

1	2	3	4	5
Желтая лихорадка	<i>Viscerophilus tropicus</i> (Flaviviridae)	FcR-ADE	ADE рассматривается как основная причина нейровирулентности вируса и тяжелого течения болезни. Показана связь ADE с антителами к гликопротеину E вируса	Barrett A., Gould A. 1986; Gould E.A., Buckley A., 1989
Энцефалит Западного Нила	<i>West Nile virus</i> , WNV (Flaviviridae)	C-ADE	ADE вызывают субклассы IgG, с высокой аффинностью к фактору комплемента C1q. Антитела к DENV вызывают усиление инфекции, вызванной WNV	Mehlhop E. et al., 2007
Энцефалит долины Мюррей	<i>Murray Valley encephalitis virus</i> , MVEV (Flaviviridae)	Нет данных	Антитела к вирусу японского энцефалита в субнейтрализующих концентрациях увеличивают вирусемия и смертность среди мышей, зараженных MVEV. Авторы статьи выражают опасение, что программы по вакцинации населения к вирусу японского энцефалита в тех районах, где одновременно с ним циркулирует и MVEV, могут способствовать развитию эпидемии энцефалита долины Мюррей	Wallace M.J. et al., 2003
Клещевой энцефалит	<i>Tick-borne encephalitis virus</i> , TBEV (Flaviviridae)	Нет данных	Феномен показан в условиях <i>in vitro</i> . Высказано предположение о возможности развития ADE у людей на фоне низких титров специфических к вирусу антител	Broker M., Kollaritsch H., 2008
Лихорадка Денге	<i>Dengue virus</i> , DENV, DV (Flaviviridae)	FcR-ADE	Геморрагическая лихорадка развивается при перекрестном инфицировании любым из серотипов вируса	Balsitis S.J. et al., 2010
Японский энцефалит	<i>Japanese encephalitis virus</i> , JEV (Flaviviridae)	Нет данных	IgG-антитела против JEV являются фактором риска для японцев, выезжающих в страны, где распространена лихорадка Денге. Такие антитела обладают перекрестной активностью к возбудителю лихорадки Денге и благодаря феномену ADE облегчают заражение японцев этим вирусом	Sato R. et al., 2015
Бешенство	<i>Virus бешенства</i> (Rhabdoviridae)	Нет данных	Антитела к вирусу усиливают инфицирование макрофагов в условиях <i>in vitro</i> через образование иммунных комплексов. Предполагается связь этого феномена с «ранней смертью» от бешенства у вакцинированных животных	Blancou J. et al., 1980; King A.A. et al., 1984; Prabhakar B.S., Nathanson N., 1981

1	2	3	4	5
Алеутская болезнь норрок	<i>Aleutian disease virus, ADV</i> (Parvoviridae)	F с R - ADE	Комплекс «ADV-антитело» осаждается на ренальных гломерулярных мембранах или стенках капиллярных сосудов почек, вызывая летальный гломерулонефрит	Porter A. D. et al., 1972
Парвовирусная инфекция	<i>Human parvovirus B19, B19V</i> (Parvoviridae)	C-ADE	Феномен ADE увеличивает тропность вируса к другим тканям, в частности к эндотелию сосудов миокарда, что приводит к развитию миокардита	Kietzell K et al., 2014
Корь	<i>Measles virus</i> (Paramyxoviridae)	FcR-ADE	Авторы связывают с ADE случаи так называемой атипичной кори, когда болезнь развивается у ранее вакцинированных людей и протекает в тяжелой форме	Iankov I. D. et al., 2006
Коксаки-энтеровирусная инфекция	<i>Coxsackieviruses B, CV-B</i> (Picornaviridae)	FcR-ADE	У мышей, инфицированных CV-B3, феномен ADE вызывает развитие воспалительных процессов в различных органах и тканях, наиболее заметным из которых является миокардит. У людей ADE приводит к инфицированию моноцитов, интенсивной выработке α-интерферона, и формированию агрегатов вируса в островках Лангерганса в поджелудочной железе. Предполагается связь инфекции CV-B и ADE с диабетом I типа	Hober D. et al., 2011
Энтероинфекции и патология ЦНС	<i>Human enterovirus 71, EV71</i> (Picornaviridae)	FcR-ADE	Корреляция между ADE и тяжелым течением болезни	Han J-F. et al., 2011
Инфекционный перитонит кошек	<i>Feline infectious peritonitis virus, FIPV</i> , (Coronaviridae)	F с R - ADE	Феномен ADE проявляется при инфицировании вирусом того же серотипа, в отношении которого был иммунный ответ	Takano T. et al., 2008
Острый респираторный синдром, вызванный коронарновирусом	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV</i> (Coronaviridae)	FcR-ADE	ADE вызывают антитела к шипу на поверхности оболочки вируса (anti-Spike immune serum). Инфицирование моноцитов и макрофагов SARS-CoV происходит через FcγRII-рецептор. Благодаря ADE меняется тропизм вируса, так как ни на моноцитах, ни на макрофагах нет рецепторов, узнаваемых SARS-CoV	Jaume M et al., 2011; Yip M. S. et al. 2014

1	2	3	4	5
Бактериальные инфекции				
Стафилококковая инфекция	Лейкоцидин Пантон-Валентина (Panton-Valentine leukocidin, PVL) – пороформирующий цитотоксин золотистого стафилококка (Micrococaceae)	Нет данных	Антитела к PVL, присутствующие в крови большинства людей, усиливают действие PVL, повышая патогенность PVL-продуцирующих <i>S. aureus</i>	Yoong P., 2010
Стрептококковая инфекция (фарингиты, пиодермии и др.)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A streptococcus: GAS)	Нет данных	Получены доказательства, что антитела к одному из факторов вирулентности стрептококков – стрептококковому ингибитору комплемента (streptococcal inhibitor of complement, SIC) или к его ортологам, дистанционно связанным с SIC (distantly related to SIC, DRS), благодаря ADE вызывают развитие постстрептококкового гломерулонефрита	Karmarkar M. et al., 2015
Клостридиоз	Токсин A, toxin TcdA <i>Clostridium difficile</i> (Clostridiaceae)	FcR-ADE	Моноклональные антитела к токсину A усиливают его токсическое действие на клетки-мишени	He X. et al., 2009
Туберкулез	<i>M. tuberculosis</i> (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>)	FcR-ADE (предположительно)	У мышей 57BL/6, дефицитных по рецептору FcγIIb, при аэрозольном инфицировании <i>M. tuberculosis</i> патологические изменения развиваются медленнее, чем у интактных мышей	Maglione P.J. et al., 2008
Лихорадка Ку	<i>Coxiella burnetii</i> (Rickettsiae)	Нет данных	Антитела к <i>C. burnetii</i> I фазы стимулируют ее размножение в макрофагах	Reimer L. G., 1993; Shannon J. Heinzen R., 2009

* О том, что исследований данного феномена в России при всем нежелании производителей вакцин нельзя избежать, говорит рост количества инфекционных болезней, для которых он установлен за рубежом. Если в нашей работе за 2012 г. приведены описания 15 инфекционных процессов, сопровождающихся ADE (Супотницкий М.В., 2012), то в этой работе, подготовленной через 4 года, в таблицу включено уже 25 инфекций.

Безоболочечным вирусам (non-enveloped viruses), образовавшим комплекс с антителом, способным взаимодействовать с Fc-рецептором, специфические рецепторы на поверхности клетки-мишени не требуются (Takada A. et al., 2003).

Компонент комплемента C1⁸, связывая Fc-фрагмент антитела, инициирует классический путь активации комплемента, в результате чего активируется компонент комплемента C3, ковалентно (!) связывающийся или с антителом, или с поверхностью вирусной частицы. Образовавшийся комплекс способен взаимодействовать с рецепторами комплемента на поверхности клетки посредством C3, усиливая взаимодействие вируса с клеткой. Альтернативно C1q-субъединица непосредственно может перекрестно связывать вирусный белок и C1q-рецепторы (C1qR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Все перечисленные эффекты находятся в зависимости от концентрации специфических антител.

Внутреннее антителозависимое усиление инфекции. Толчком к выявлению природы какого-то ранее неизвестного блокирующего антивирусную защиту клетки фактора послужили данные, полученные при изучении причин развития хронических артритов у реконвалесцентов, перенесших острую форму болезни, вызванную вирусом Росс Ривер (*Ross River virus*, RRV). Такие артриты могут длиться до года, делая пациента на весь этот период неработоспособным. В синовиальной жидкости пациентов с хроническими артритами обнаружены антигены RRV и γ -интерферон (IFN- γ), что свидетельствует о хронической RRV-инфекции. Исследователи предположили участие антителозависимого усиления инфекции в развитии данной патологии. При попытке воспроизвести феномен на линиях мышинных макрофагов и первичных человеческих моноцитов/макрофагов⁹ (primary human monocytes/macrophages) установлено, что инкубирование RRV с разбавленной специфической сывороткой приводит:

1) к супрессии синтазы оксида азота 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) и, соответственно, к снижению продукции активных радикалов азота (reactive nitrogen radical);

2) прекращению экспрессии генов интерферон-регулирующего фактора 1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1) и фактора ядра каппа-би (nuclear factor- κ B) и, соответственно, к подавлению синтеза фактора некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF-alpha) и IFN- γ ;

⁸ C1 – компонент комплемента. Его субъединица C1q имеет рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела.

⁹ Моноциты образуются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток-предшественников. Они циркулируют в кровяном русле 1–3 суток, затем созревают в резидентные макрофаги и дендритные клетки. Моноциты – наиболее активные фагоцитирующие клетки периферической крови.

3) заметному увеличению синтеза интерлейкина-10 (interleukin-10, IL-10). Однако лигирование Fc γ R с комплексом антитело-зимозан в присутствии RRV не вызывало вышеописанного эффекта (Lidbury B.A., Mahalingam S., 2000; Linn M.L. et al., 1996).

Тогда исследователям стало понятно, что увеличение продукции вируса клетками при проявлении феномена антителозависимого усиления инфекции вызвано не только увеличением возможностей для взаимодействия вируса с поверхностью макрофагов/моноцитов, но и подавлением их собственной системы защиты от вирусов (innate cellular immunity) (Chaturvedi U.C. et al., 1999).

Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции

Изучен более детально, чем феномен антигенного импринтинга. Имеющиеся данные позволяют нам предложить классификацию по двум принципам деления: по типу рецептора, с которым вирус взаимодействует на поверхности моноцитов/макрофагов (C-ADE и FcR-ADE) и по механизмам развития антителозависимого усиления инфекции (рис. 15).

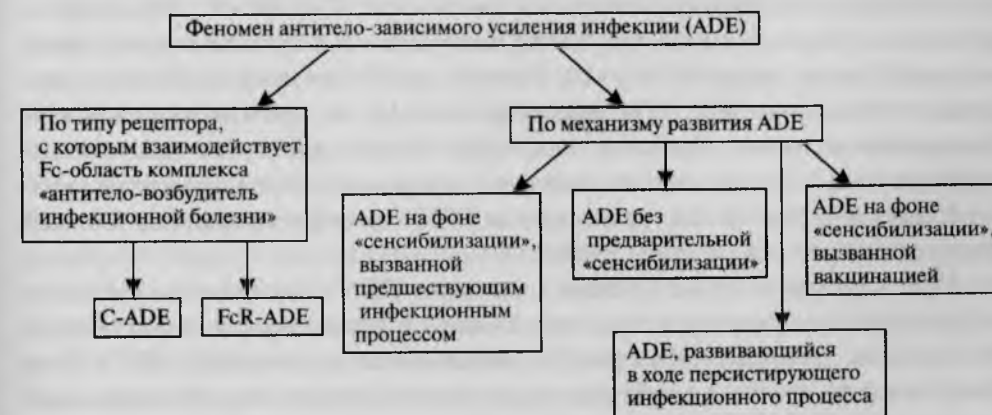


Рис. 15. Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции

Первая классификация удобна для изучения феномена в условиях *in vitro*, например, для установления границ феномена среди близкородственных видов вирусов на клетках культур тканей, содержащих, либо наоборот, не содержащих Fc- и C1q-рецепторы; либо при их блокировании специфическими мАТ. Границы феномена устанавливаются с помощью специфических сывороток к вирусам близкородственных видов. Вторая классификация – для воспроизведения антителозависимого усиления инфекции в условиях *in vivo* при разработке вакцин и других иммунобиологических препаратов медицинского и ветеринарного назначения.

Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной предшествующим инфекционным процессом

Этот вопрос наиболее изучен среди других проявлений антителозависимого усиления инфекции, поэтому мы рассмотрим его более подробно, чем остальные. Опережающим объектом при изучении данного феномена является геморрагическая лихорадка Денге. После проникновения DENV в эндосомы, клетка запускает механизмы противовирусной защиты (Tsai Y.T. et al., 2009), в частности, экспрессию интерферонов (IFN). Оба типа интерферонов – тип I (альфа, бета) и тип II (гамма) способны блокировать репликацию DENV, если происходит его распознавание эндосомальными рецепторами: toll-подобный рецептор 3 (toll-like receptor, TLR-3)¹⁰ – распознает двухцепочечную РНК (dsRNA) вируса; TLR8 – распознает G-богатые олигонуклеотиды и TLR7 – распознает ssРНК.

В цитоплазме вирусную РНК «узнают» цитоплазматические РНК-геликазы (cytoplasmic RNA helicases)¹¹, RIG1 (retinoic-acid inducible gene 1) и MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5). Активация TLR индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов: IL-8, IL-12, IFN-альфа и IFN-гамма. Положительная регуляция экспрессии IL8 осуществляется через ядерный фактор каппа-би (NF-κB). Экспрессия IFN активирует STAT1 и усиливает экспрессию IRF1 (IFN regulatory factor 1), что приводит к усиленной продукции активных радикалов азота (NO). Комбинированное действие интерферонов и NO вызывает противовирусное состояние у соседних клеток (antiviral state) и ограничивает размножение DENV в инфицированных клетках соответственно (Ubol S. et al., 2008).

При первичном инфицировании человека DENV иммунные ответы на вирус мало отличаются от тех, что описаны в классической схеме иммунного ответа, приведенной в главе 1. Специфичные в отношении DENV В- и Т-клетки формируются приблизительно через 6 суток после инфицирования и полностью контролируют развитие инфекции. Вирион DENV распознается антителами, специфичными к белкам Е и ргМ. Структурная организация этих белков у «созревшего» и «несозревшего» вируса различается. Следовательно, различаются и их специфические эпитопы. Доминирующую роль в нейтрализации вируса играют антитела к белку ргМ «созревшего» вируса. Нейтрализующая активность специфических к DENV антител проявляется на двух уровнях:

¹⁰ Toll-подобный рецептор – рецептор системы иммунитета, подобный рецепторному белку Toll плодовой мушки (*Drosophila*).

¹¹ Геликазы – ферменты, расплетающие двухцепочечные ДНК или РНК у вирусов, бактерий и эукариот..

- 1) блокирование взаимодействия вируса с клеточным рецептором;
- 2) блокирование слияния вируса с клеточной мембраной вследствие связывания антителами петли слияния белка Е. Антитела к ргМ «несозревшего» вируса обладают перекрестной активностью к DENV всех серотипов, но их нейтрализующая активность незначительна (Dejnirattisai W. et al., 2010; Mathew A. et al., 2011).

Репликация DENV, как и любого другого РНК-вируса, сопровождается большим количеством ошибок. Вызвано это тем, что все молекулы вирусной РНК реплицируют через ассиметричную транскрипцию с одной цепи, исключая большинство корректирующих механизмов, характерных для репликации ДНК. Поэтому первичный инфекционный процесс при лихорадке Денге сопровождается полиморфизацией DENV и образованием квазиспецифичных производных в пределах его серотипа. Иммунная система реагирует на них выработкой специфических антител (Kurosu T., 2011).

При вторичном инфицировании человека DENV иммунные ответы на вирус совсем не похожи на те, что описаны в классической схеме иммунного ответа, приведенной в главе 1. Во-первых, DENV гетерологичного серотипа стимулируются клоны В-клеток памяти, сохраняющие информацию о DENV, инфицировавшем человека первично. Они дифференцируются в плазмциты, продуцирующие антитела к вирусу (его квазипроизводным), который они запомнили, а не к тому, который вызвал инфекцию. Этот иммунологический феномен называется феноменом первичного антигенного греха или антигенным импринтингом¹². Во-вторых, продуцируемые плазмцитами антитела благодаря перекрестной специфичности «узнают» DENV, вызвавший инфекционный процесс, но из-за низкой avidности не достигают тех концентраций, при которых возможна нейтрализация вируса. Они формируют с вирусом комплекс и связывают его с Fc-рецептором на поверхности макрофагов (феномен FcR-ADE), тем самым усиливая инфекционный процесс (см. рис. 13). Одновременно происходит гомогенизация популяции DENV, так как на этапе внешнего антителозависимого усиления инфекции преимущества в инфицировании макрофагов/моноцитов получают лишь те квазипроизводные DENV, в отношении которых плазмцитами вырабатываются антитела, способные связать их с Fc-рецепторами (Kurosu T., 2011; Flipse J. et al., 2013)¹³ (рис. 16).

¹² См. главу 2.

¹³ Однако в слюнных железах основных переносчиков DENV – комаров, гетерогенизация вируса возобновляется (Kurosu T., 2011). Мы объясняем это тем, что у членистоногих хорошо развита «питательная среда» для вируса – фагоцитарная система, однако для гуморальных факторов их иммунной системы характерно отсутствие высокой специфичности, присущей антителам позвоночных – см. в работе Э. Купера (1980).



Рис. 16. Механизм внешнего антителозависимого усиления инфекции при геморрагической лихорадке Денге.

А. Вторичное инфицирование пациента DENV. На различных стадиях инфекции происходит дивергенция DENV. Уже существующие специфические антитела могут блокировать инфекционный процесс, если они встретились с тем его серотипом, который вызвал первичную инфекцию, или, наоборот, усиливать его через механизм антителозависимого усиления инфекции, если возбудитель болезни представлен вирусом другого серотипа.

Б. Гипотетический механизм гомогенизации популяции DENV на этапе внешнего антителозависимого усиления инфекции

Изменения в клетке, связанные с внутренним антителозависимым усилением инфекции, начинаются раньше, чем DENV покинет эндосому. Точный механизм развития внутреннего антителозависимого усиления инфекции не установлен. Имеющиеся знания позволили описать его следующим образом.

Комплекс «DENV–специфическое антитело» через рецептор Fc запускает негативные регуляторы экспрессии TLR3, TLR4, TLR7 и TLR-сигнальных молекул. В результате слабой экспрессии этих рецепторов вирус, проникший в эндосому, не узнается клеткой, эффективной экспрессии генов, кодирующих интерфероны и синтез противовоспалительных цитокинов IL-8, IL-12 не происходит. Одновременно блокируется экспрессия IRF1, что тормозит продукцию активных радикалов азота¹⁴. Подавление системы противовирусной защиты клетки приводит к длительному размножению в них DENV и к увеличению выхода зрелых вирусных частиц (Kurosu T., 2011). Однако внутреннее антителозависимое усиление инфекции только персистенцированием DENV в макрофагах при лихорадке Денге не ограничивается.

¹⁴ Подробное описание iADE при лихорадке Денге можно найти в работах Ubol S., Halstead S.B., 2010; Flipse J. et al., 2013).

По сигнальным путям, инициируемым через рецептор Fc, запускается экспрессия гена IL-10, макрофаг начинает продуцировать большие количества IL-10, ингибирующего синтез противовоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, 3, 12 и др.) и усиливающего синтез TNF и IL-6, вызывающих повышенную проницаемость сосудов (Zellweger R.M. et al., 2010). IL-10 также нарушает дифференциацию Т-хелперов на субпопуляции Th1 и Th2, что ведет к нарушению взаимодействия между клеточными и гуморальными звеньями иммунной системы, необходимого для блокирования размножения DENV. Лихорадка Денге развивается в тяжелой клинической форме (Chaturvedi U.C. et al., 1999).

Исследования, проведенные с целью выяснить, какие аминокислотные замены структурных и неструктурных белков различных серотипов DENV (мутации в их генах) ассоциируются с тяжелым течением болезни, не дали результатов. Повышенная виремия и высокие количества IL-10 в сыворотке крови всегда сопровождают тяжелое состояние больного (Ubol S., Halstead S.B., 2010; Kurosu T., 2011).

Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся без предварительной «сенсibilизации» иммунной системы

A. Takada et al. (2001, 2003, 2007) показали, что антителозависимое усиление инфекции при инфекционном процессе, вызванном вирусом Эбола (субтип Zaire), развивается в результате взаимодействия образующихся вирусспецифических антител с вирусом и Fc1-рецептором или компонентом комплекса C1q и его рецептором (C1ADE) у макрофагов. Используя моноклональные антитела, исследователи локализовали такие эпитопы у GP вируса субтипа Zaire и сконструировали химерные эпитопы, индуцирующие продукцию антител у мышей со сниженной способностью вызывать антителозависимое усиление инфекции, но обладающих нейтрализующей активностью в отношении вируса субтипа Zaire. Феномен менее выражен для неопасного для человека субтипа Reston, чем для вирусов субтипов Zaire и Sudan. Авторы данных работ предположили, что феномен антителозависимого усиления инфекции играет важную роль в патогенезе лихорадки Эбола (рис. 17).

Для лихорадки Марбург феномен антителозависимого усиления инфекции описан в 2011 г. Так же как для субтипов вируса Эбола, показана связь между антителозависимым усилением инфекции и вирулентностью изолятов вируса Марбург. Исследователями делается вывод, что антителозависимое усиление инфекции лежит в основе патогенеза не только лихорадок Марбург и Эбола, но и других филовирусных геморрагических лихорадок (Nakayama E. et al., 2011)¹⁵.

¹⁵ В этой связи, прозвучавшие в 2014–2015 гг. заверения ряда исследовательских коллективов о возможности быстрого создания ими вакцины против лихорадки Эбола, уж очень самонадеянны.

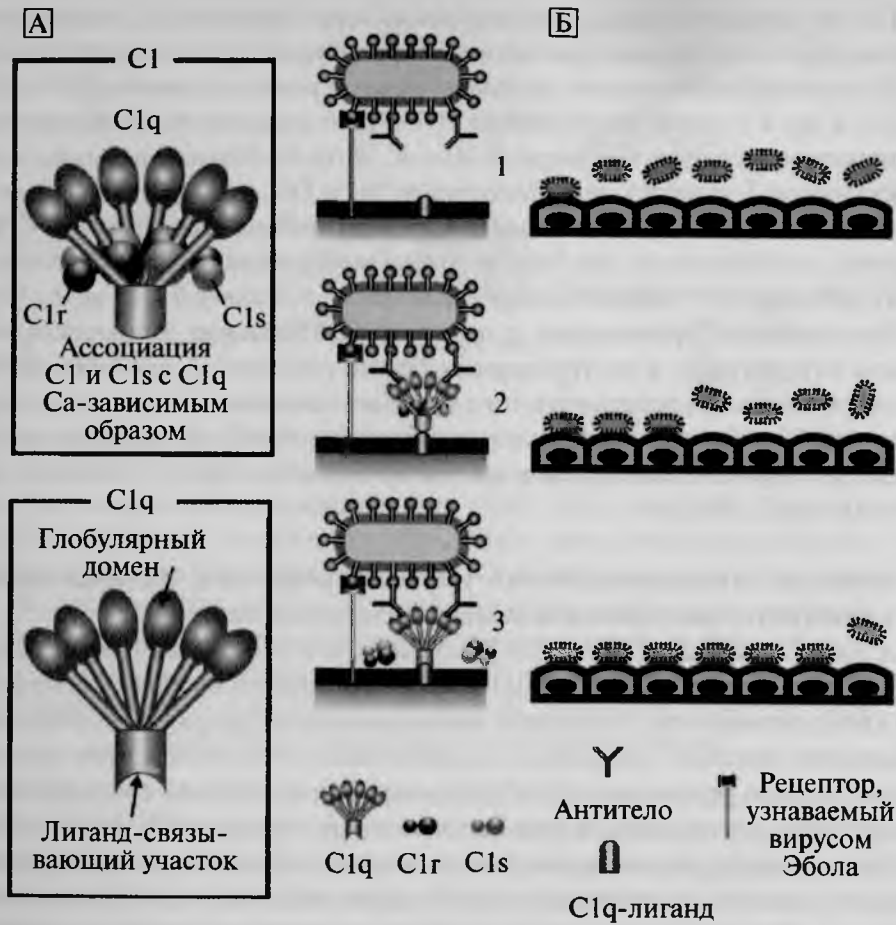


Рис. 17. Модель C-ADE (C1q-ADE) при лихорадке Эбола.

А. Схематическое изображение белков комплемента C1 и C1q. Молекула C1q включает глобулярный и лигандсвязывающий домены. Глобулярный домен состоит из шести глобулярных набалдашников (globular heads), которые связываются с Fc1-участком антитела. Лигандсвязывающий домен C1q взаимодействует с лигандом на поверхности фагоцитирующей клетки. Аффинитет C1q к лиганду снижается при ассоциации с C1r и C1s (сериновые протеазы). Б. Механизм антителозависимого усиления инфекции при лихорадке Эбола. Вирус Эбола инициирует инфекционный процесс путем связывания со специфическими рецепторами на поверхности фагоцитирующей клетки (1). C1q связывает комплекс «вирус-антитело» с C1qI-лигандами, расположенными на поверхности клеток, вызывая взаимодействие между вирусом и рецептором (2). Диссоциация C1r и C1s от C1q увеличивает связывающий аффинитет молекулы C1q с лигандами на поверхности фагоцитирующей клетки (3)

Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся в ходе персистирующего инфекционного процесса

Феномен определяет патогенез многих персистирующих инфекций. Например, клинически выраженный *кошачий инфекционный перитонит*, вызываемый FIPV (семейство Coronaviridae), развивается у кошек, уже имеющих антитела после ранее перенесенной бессимптомно инфекции либо на фоне персистирующей инфекции в случае мутации вируса, приведшей к появлению его нового антигенного варианта. Отличить же вирулентные штаммы FIPV от невирулентных в прямых опытах на животных не удастся (Vennema H. et al., 1990; Vennema H. et al., 1998).

Алеутская болезнь норок вызывается парвовирусом (Aleutian disease virus, ADV) из семейства Parvoviridae. ADV патогенен для норок цветных вариантов. Основной источник вируса – переболевшие норки-вирусоносители, выделяющие вирус с мочой, калом и слюной. Репликация ADV в макрофагах сопровождается секрецией плазматическими клетками большого количества антител, не обладающих способностью нейтрализовать вирус. Эти антитела образуют иммунные комплексы с ADV, увеличивающие инфицированность макрофагов и вызывающие образование не нейтрализующих антител. «Порочный круг» замыкается осаждением комплекса «ADV-антитело» на ренальных гломерулярных мембранах или стенках капиллярных сосудов почек, что приводит к летальному гломерулонефриту (Porter A.D. et al., 1972).

Важную роль антителозависимое усиление инфекции играет в патогенезе ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных людей соблюдается определенная очередность проявления вариантов развития eADE. На ранней стадии инфекции феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE); по типу C-ADE феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции (Thomas H.I. et al., 1996). Клиническое значение феномена антителозависимого усиления инфекции для ВИЧ – это прогрессирование инфекции и облегчение переноса вируса от матери к плоду (Fust G., 1997). Вне контекста представлений о роли ретровирусов в эволюции клеточных форм жизни и роли антителозависимого усиления инфекции в эволюции ВИЧ процесс накопления разных вариантов ВИЧ в популяциях людей выглядит случайным, как проявление некой способности ВИЧ «постоянно меняться». Но случайностей в этом процессе нет.

По данным A. Takeda et al. (1988), в условиях *in vitro* добавление к клеткам моноцитов сыворотки ВИЧ-инфицированных людей в субнейтрализующих концентрациях значительно усиливает репликацию вируса, т.е. на ранних этапах выработки антител к новому серотипу вируса основную роль в усилении инфекционного процесса играет феномен антителозависимого усиления инфекции. Высокие концентрации такой сыворотки в условиях *in vitro* показывают вируснейтрализующую активность. Следовательно, ВИЧ не удается

«увильнуть» от специфических антител, однако блокирования инфекционного процесса специфическими антителами в условиях *in vivo* не происходит. Высокая скорость мутаций при обратной транскрипции и высокая скорость репликации ВИЧ генерируют большое количество серовариантов ВИЧ. Особенно этот процесс дает о себе знать после сероконверсии и перехода болезни в асимптотическую стадию.

Как только уровень антител, нейтрализующих данный серотип ВИЧ, достигает определенного порога, селекционируется вариант вируса, избегающий их нейтрализующего действия (Burton D.R. et al., 2005). Выработка антител к нему начинается заново¹⁶. И вновь путем вовлечения в инфекционный процесс феномена антителозависимого усиления инфекции новому серотипу вируса обеспечивается распространение по клеткам, содержащим на своей поверхности Fc-рецептор (ранняя стадия инфекции) и рецептор комплемента (перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции). С каждым новым серовариантом вируса цикл повторяется. Скорость появления как ВИЧ-нейтрализующих антител, так и избегающих их вирусов варьируют у разных лиц, однако сам цикл многократно повторяется на протяжении жизни ВИЧ-инфицированного человека и больного СПИДом (Frost S. et al., 2005), приводя к росту генетического разнообразия ВИЧ. Только по мере истощения иммунной системы и, соответственно, торможения маховика антителозависимого усиления инфекции гетерогенизация ВИЧ прекращается. Эту закономерность хорошо иллюстрируют данные R. Shankappa et al. (1999).

У ВИЧ-инфицированных пациентов, так называемых умеренных прогрессоров (moderate progressors), в пределах асимптотической стадии ВИЧ-инфекции R. Shankappa et al. (1999) выделяют три фазы *дивергенции* и три фазы роста *разнообразия* ВИЧ. Под дивергенцией (divergence) эти авторы понимают различия между нуклеотидной последовательностью исходного вируса и последовательностью вируса, полученного от ВИЧ-инфицированного человека через какое-то время после инфицирования. Под разнообразием (diversity) – различия в нуклеотидных последовательностях ВИЧ в данной временной точке (рис. 18).

Приведенные R. Shankappa et al. (1999) данные показывают, что в *раннюю фазу инфекции* развиваются оба процесса: *промежуточная фаза* характеризуется непрерывным увеличением дивергенции ВИЧ, но стабилизацией или даже снижением его разнообразия; *поздняя фаза* проявляется снижением темпа или даже стабилизацией процессов дивергенции и формирования разнообразия вируса. Результатом работы такого механизма являются:

¹⁶ Речь идет о феномене «инфекционно-эволюционных качелей». Более подробно о нем применительно к ВИЧ-инфекции см. в моей монографии (Супотницкий М.В., 2009).

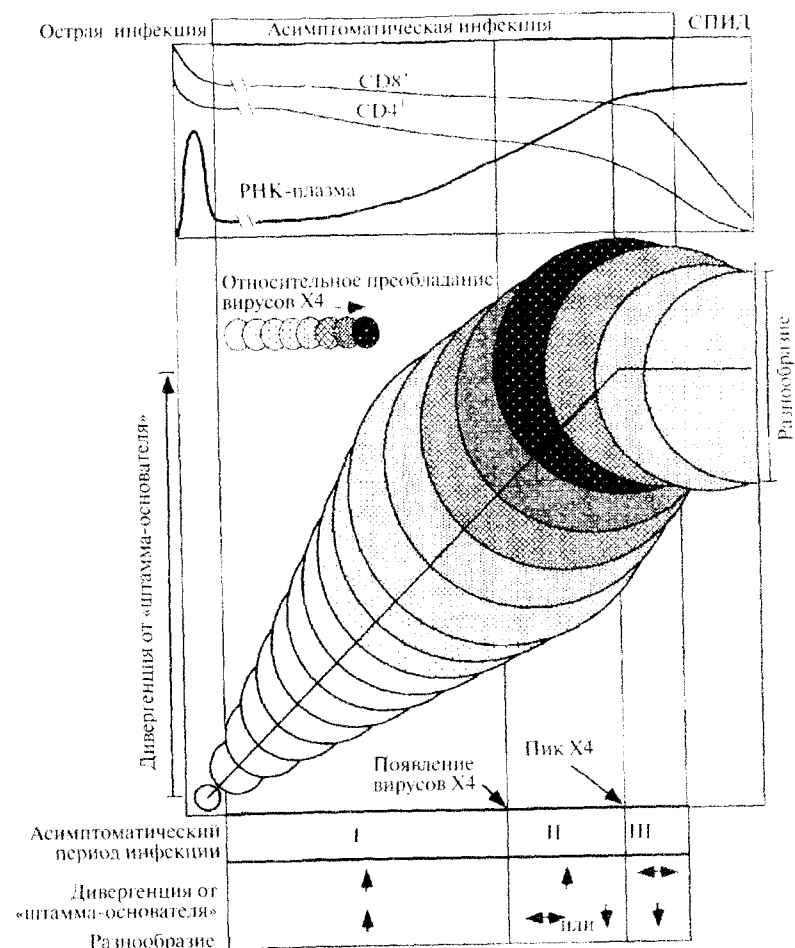


Рис. 18. Схематическое изображение развития ВИЧ-инфекции у умеренных прогрессоров.

Диаметры кругов приблизительно соответствуют разнообразию (diversity) вирусной популяции от сероконверсии (первый круг). Вертикальное смещение кругов показывает степень дивергенции вирусной популяции (divergence) от предкового штамма (founder strain). Затенения соответствуют пропорции вирусной популяции, представленной X4-генотипом. Вертикальные линии (начиная с левой стороны схемы) соответствуют: окончанию стадии острой инфекции; пику вирусного разнообразия; стабилизации дивергенции от предкового штамма; развитию СПИДа. В начале поздней фазы дивергенции (роста разнообразия) количество X4-вариантов ВИЧ начинает снижаться. Эта фаза проявляется нарушением гомеостаза Т-клеток. Количество CD4⁺ Т-клеток снижается до уровня < 200 клеток/мм³, появляются симптомы выраженного поражения клеточной системы иммунитета, болезнь переходит в стадию СПИДа. Теперь разнообразие вариантов вируса идет на убыль, так как иммунная система истощена и уже не способна раскручивать маховик его эволюции.

«увильнуть» от специфических антител, однако блокирования инфекционного процесса специфическими антителами в условиях *in vivo* не происходит. Высокая скорость мутаций при обратной транскрипции и высокая скорость репликации ВИЧ генерируют большое количество серовариантов ВИЧ. Особенно этот процесс дает о себе знать после сероконверсии и перехода болезни в асимптотическую стадию.

Как только уровень антител, нейтрализующих данный серотип ВИЧ, достигает определенного порога, селекционируется вариант вируса, избегающий их нейтрализующего действия (Burton D.R. et al., 2005). Выработка антител к нему начинается заново¹⁶. И вновь путем вовлечения в инфекционный процесс феномена антителозависимого усиления инфекции новому серотипу вируса обеспечивается распространение по клеткам, содержащим на своей поверхности Fc-рецептор (ранняя стадия инфекции) и рецептор комплемента (перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции). С каждым новым серовариантом вируса цикл повторяется. Скорость появления как ВИЧ-нейтрализующих антител, так и избегающих их вирусов варьируют у разных лиц, однако сам цикл многократно повторяется на протяжении жизни ВИЧ-инфицированного человека и большого СПИДом (Frost S. et al., 2005), приводя к росту генетического разнообразия ВИЧ. Только по мере истощения иммунной системы и, соответственно, торможения маховика антителозависимого усиления инфекции гетерогенизация ВИЧ прекращается. Эту закономерность хорошо иллюстрируют данные R. Shankappa et al. (1999).

У ВИЧ-инфицированных пациентов, так называемых умеренных прогрессоров (moderate progressors), в пределах асимптотической стадии ВИЧ-инфекции R. Shankappa et al. (1999) выделяют три фазы дивергенции и три фазы роста разнообразия ВИЧ. Под дивергенцией (divergence) эти авторы понимают различия между нуклеотидной последовательностью исходного вируса и последовательностью вируса, полученного от ВИЧ-инфицированного человека через какое-то время после инфицирования. Под разнообразием (diversity) – различия в нуклеотидных последовательностях ВИЧ в данной временной точке (рис. 18).

Приведенные R. Shankappa et al. (1999) данные показывают, что в раннюю фазу инфекции развиваются оба процесса: промежуточная фаза характеризуется непрерывным увеличением дивергенции ВИЧ, но стабилизацией или даже снижением его разнообразия; поздняя фаза проявляется снижением темпа или даже стабилизацией процессов дивергенции и формирования разнообразия вируса. Результатом работы такого механизма являются:

¹⁶ Речь идет о феномене «инфекционно-эволюционных качелей». Более подробно о нем применительно к ВИЧ-инфекции см. в моей монографии (Супотницкий М.В., 2009).

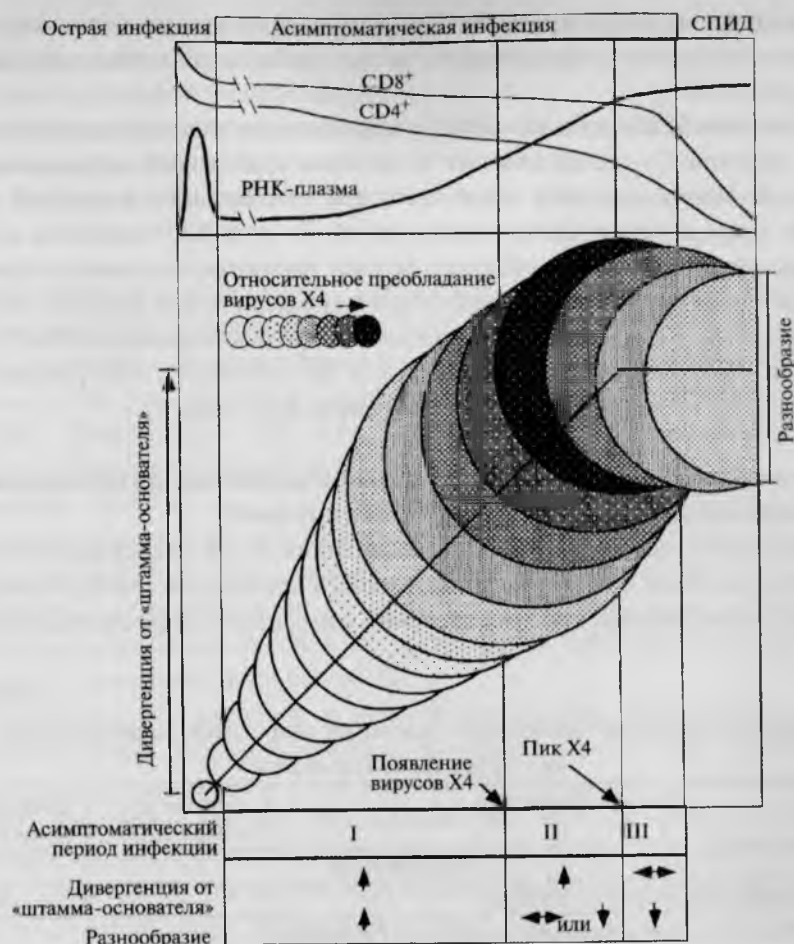


Рис. 18. Схематическое изображение развития ВИЧ-инфекции у умеренных прогрессоров.

Диаметры кругов приблизительно соответствуют разнообразию (diversity) вирусной популяции от сероконверсии (первый круг). Вертикальное смещение кругов показывает степень дивергенции вирусной популяции (divergence) от предкового штамма (founder strain). Затенения соответствуют пропорции вирусной популяции, представленной X4-генотипом. Вертикальные линии (начиная с левой стороны схемы) соответствуют: окончанию стадии острой инфекции; пику вирусного разнообразия; стабилизации дивергенции от предкового штамма; развитию СПИДа. В начале поздней фазы дивергенции (роста разнообразия) количество X4-вариантов ВИЧ начинает снижаться. Эта фаза проявляется нарушением гомеостаза Т-клеток. Количество CD4⁺ Т-клеток снижается до уровня <200 клеток/мм³, появляются симптомы выраженного поражения клеточной системы иммунитета, болезнь переходит в стадию СПИДа. Теперь разнообразие вариантов вируса идет на убыль, так как иммунная система истощена и уже не способна раскручивать маховик его эволюции

- 1) массивное распространение ВИЧ по фагоцитирующим клеткам;
- 2) повышение его вирулентности за счет отбора вариантов, тропных к рецептору CXCR4.

По данным *H. Zhang et al. (2005)*, увеличение генетического разнообразия вируса субтипа С у детей зависит от антител с широким нейтрализующим действием. Чем выше титр таких антител, тем больше на данный момент времени вирусы различаются между собой. То, что ВИЧ меняется не сам, а его в ходе инфекционного процесса меняет иммунная система посредством антителозависимого усиления инфекции и специфических антител, выглядит странно только в контексте медицинского подхода к пониманию ВИЧ/СПИД-пандемии. Но это проблема гораздо шире. По своей сути этот процесс представляет один из механизмов эволюции видов (см. главу 6).

Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне «сенсibilизации», вызванной вакцинацией

Осложнения после вакцинации, возникающие как следствие антителозависимого усиления инфекции, до настоящего времени не стали объектом системных исследований, поэтому сведения о них носят разрозненный характер (табл. 5).

Таблица 5

Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся как ответ на вакцинацию*

Вирус (семейство)	Доказан в условиях <i>in vitro</i>	Доказан в условиях <i>in vivo</i>
РНК-вирусы		
Вирус гриппа А (Orthomyxoviridae)	+	+
Респираторный синцитиальный вирус (Paramyxoviridae)	+	+
Вирус кори (Paramyxoviridae)	+	+
Вирус бешенства (Rhabdoviridae)	+	+
Вирус кошачьего инфекционного перитонита (Coronaviridae)	+	+
Вирус свиного репродуктивного и респираторного синдрома (Coronaviridae)	+	+
Вирус обезьяньей геморрагической лихорадки (Coronaviridae)	+	+
ВИЧ (Retroviridae)	+	?
Вирус лошадиной инфекционной анемии (Retroviridae)	+	+
Вирус артрита коз (Retroviridae)	+	+
ДНК-вирусы		
Вирус алеутской болезни норок (Parvoviridae)	+	+

* По *S. B. Halstead (2010)*.

Феномен антителозависимого усиления инфекции у ранее вакцинированного человека может быть связан:

- 1) с неполноценной иммунизацией;
- 2) с особенностями взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека;
- 3) с особенностями эпидемического очага, в котором проводится вакцинация.

Неполноценная иммунизация. Причинно-следственная связь антителозависимого усиления инфекции с неполноценной иммунизацией подробно изучена на примерах инактивированной коревой вакцины и инактивированной вакцины против респираторного синцитиального вируса (*respiratory syncytial virus, RSV*) (*Fulginiti F.A., 1967; Kim H.W. et al., 1969*). Обе вакцины получают путем инактивации вирусов формальдегидом.

С начала 1960-х гг., т.е. после начала массовых иммунизаций населения против кори вакцинами инактивированными формалином¹⁷, среди вакцинированных людей отмечаются случаи так называемой атипичной кори (кори, протекающей в тяжелой форме). *I. D. Iankov et al. (2006)* показали, что в основе ее развития лежит феномен FcR-ADE, вызываемый антителами к гемагглютинину вируса (поверхностный белок Н).

Установлено, что антитела к антигенным белкам вирусов кори и RSV, инактивированных формальдегидом, обладают сниженной протективной способностью по сравнению с антителами, полученными в отношении этих же антигенов живых вакцин. Это вызвано тем, что подвергнутые обработке формалином антигенные белки имеют увеличенное количество активных карбонильных групп, что ведет к нарушению третичной структуры эпитопов (*Delgado M.F. et al., 2009; Moghaddam A. et al., 2006*).

Антителозависимое усиление инфекции как феномен, характерный для взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека. Если антителозависимое усиление инфекции развивается в ходе инфекционного процесса, то есть основание считать, что феномен будет иметь место у вакцинированных людей и животных, если они будут инфицированы вирусом, против которого их вакцинировали.

Показательны результаты экспериментов с вакцинами, разрабатываемыми для специфической профилактики ретровирусных инфекций у животных – инфекционной анемии лошадей и иммунодефицита кошек. Также они имели целью моделирование стратегий вакцинации против ВИЧ. Хотя эти эксперименты выполнены еще в 1990-х гг., они до сих пор не вызвали интереса у разработчиков ВИЧ-вакцин.

¹⁷ В России такая вакцина не зарегистрирована.

Инфекционная анемия лошадей вызывается вирусом инфекционной анемии лошадей (*Equine infectious anemia virus*, EIAV) из семейства *Retroviridae*. Болезнь носит нециклический характер, проявляется синдромами лихорадки, анорексии, анемии, выздоровления не наступает. Показано серьезное обострение болезни при заражении EIAV вакцинированных лошадей и пони, если в их сыворотке присутствовали антитела, индуцированные введением вакцины. *C. J. Issel et al. (1992)* использовали виремию как критерий тяжести болезни и продемонстрировали, что вакцинация инактивированной цельновирионной вакциной не может предотвратить развитие виремии и клинических симптомов болезни у животного, которому введен вирулентный штамм вируса. В экспериментах по заражению гетерологичным штаммом вируса животных, вакцинированных высокоочищенным оболочечным гликопротеином вируса, также не удавалось ни предотвратить виремию, ни развитие клинических симптомов болезни. В последующем были проведены масштабные эксперименты на пони и лошадях (*S. Z. Wang et al., 1974*) по оценке защитной эффективности рекомбинантной вакцины, полученной на основе поверхностного гликопротеина EIAV. Результаты экспериментов показали усиление инфекции у всех предварительно вакцинированных животных.

Ретровирус, возбудитель иммунодефицита кошек (*Feline immunodeficiency virus*, FIV), после инфицирования кошек, вакцинированных оболочечным рекомбинантным белком этого вируса, обнаруживался в их крови даже раньше, чем у не вакцинированных животных (*Radkowski M.T. et al., 1993*). В аналогичных исследованиях, выполненных с различными рекомбинантными FIV-вакцинами, было установлено, что в крови животных в ответ на вакцинацию обнаруживаются антитела к оболочечному белку (env) FIV, плохо нейтрализующие вирус в условиях *in vitro*. У вакцинированных животных вирусная нагрузка была значительно большей, чем у невакцинированных. При росте титров антител к ядровому белку (core protein) FIV у кошек имело место усиление клинических признаков болезни (*Hosie M.J. et al., 1992; Huisman W. et al., 1992; Baldinotti F.D. et al., 1994*). Сходные результаты получены в экспериментах на людях по изучению протективного эффекта ВИЧ-вакцины, проведенных в Южной Африке фирмой Merck (см. главу 6).

Косвенные доказательства развития антителозависимого усиления инфекции в ходе *туберкулезного процесса* (*Maglione P.J. et al., 2008*) хорошо согласуются с наблюдениями *Б. В. Нопейко (2003)*, показавшего, что у людей, вакцинированных вакциной BCG (*Bacillus Calmette-Gurin*), вторичные формы туберкулеза склонны к прогрессированию с развитием таких осложнений, как деструкция легочной ткани с бактериовыделением и бронхогенной диссеминацией. Однако с этой точки зрения диссеминация туберкулезного процесса им не рассматривалась, так как феномен антителозависимого усиления инфекции не известен клиницистам.

Особенности эпидемического очага, в котором проводится вакцинация. В опытах на мышах (*M. J. Wallace et al., 2003*) установили, что антитела к вирусу японского энцефалита в субнейтрализующих концентрациях увеличивают вирусемию и смертность среди мышей, зараженных вирусом энцефалита долины Мюррей (MVEV). На основании этих данных они предположили, что феномен антителозависимого усиления инфекции может способствовать замене одного эпидемического процесса другим. Исследователи считают, что программы по вакцинации населения к вирусу японского энцефалита, в тех районах, где одновременно с ним циркулирует и MVEV, могут способствовать развитию эпидемии энцефалита Долины Мюррей. В более поздних работах обсуждалась связь с предыдущей вакцинацией против японского энцефалита тяжелого течения лихорадки Денге у жителей Японии¹⁸.

Схема выявления феномена антителозависимого усиления инфекции

Основывается на обнаружении усиления инфекционного процесса в условиях *in vivo* или *in vitro* в присутствии субнейтрализующих количеств специфических антител. Общими требованиями при доклиническом изучении риска развития антителозависимого усиления инфекции у ранее вакцинированных людей должно быть приведение разработчиком вакцины в регистрационном досье результатов экспериментов, в которых показаны:

- 1) границы феномена, т. е. очертить «круг» близкородственных видов вирусов (их серотипов или изолятов), при инфицировании которыми вакцинированных людей возможно усиление инфекционного процесса;
- 2) тип антителозависимого усиления инфекции;
- 3) эпитопы антигенов, ответственные за феномен антителозависимого усиления инфекции, и эпитопы, ответственные за протективный эффект (рис. 19).

Устранение феномена антителозависимого усиления инфекции при вакцинации

Осуществляется либо путем включения в состав вакцины антигенного компонента без эпитопов, вызывающих синтез антител с перекрестной специфичностью, неспособных блокировать развитие инфекции, но взаимодействующих с Fc- или C-рецепторами на поверхности моноцитов/макрофагов (*Crill W.D. et al., 2012; Wang Y. et al., 2015*); либо путем запуска в тканях вакцинированного человека синтеза специфических к возбудителю инфекционной болезни антител, обладающих протективным действием, но без полноценного Fc-участка антитела. Для этого используются ДНК-вакцины или другие векторные конструкции (*Flingai S. et al., 2015*).

¹⁸ Обзор таких работ см. у *Sato R. et al., 2015*.

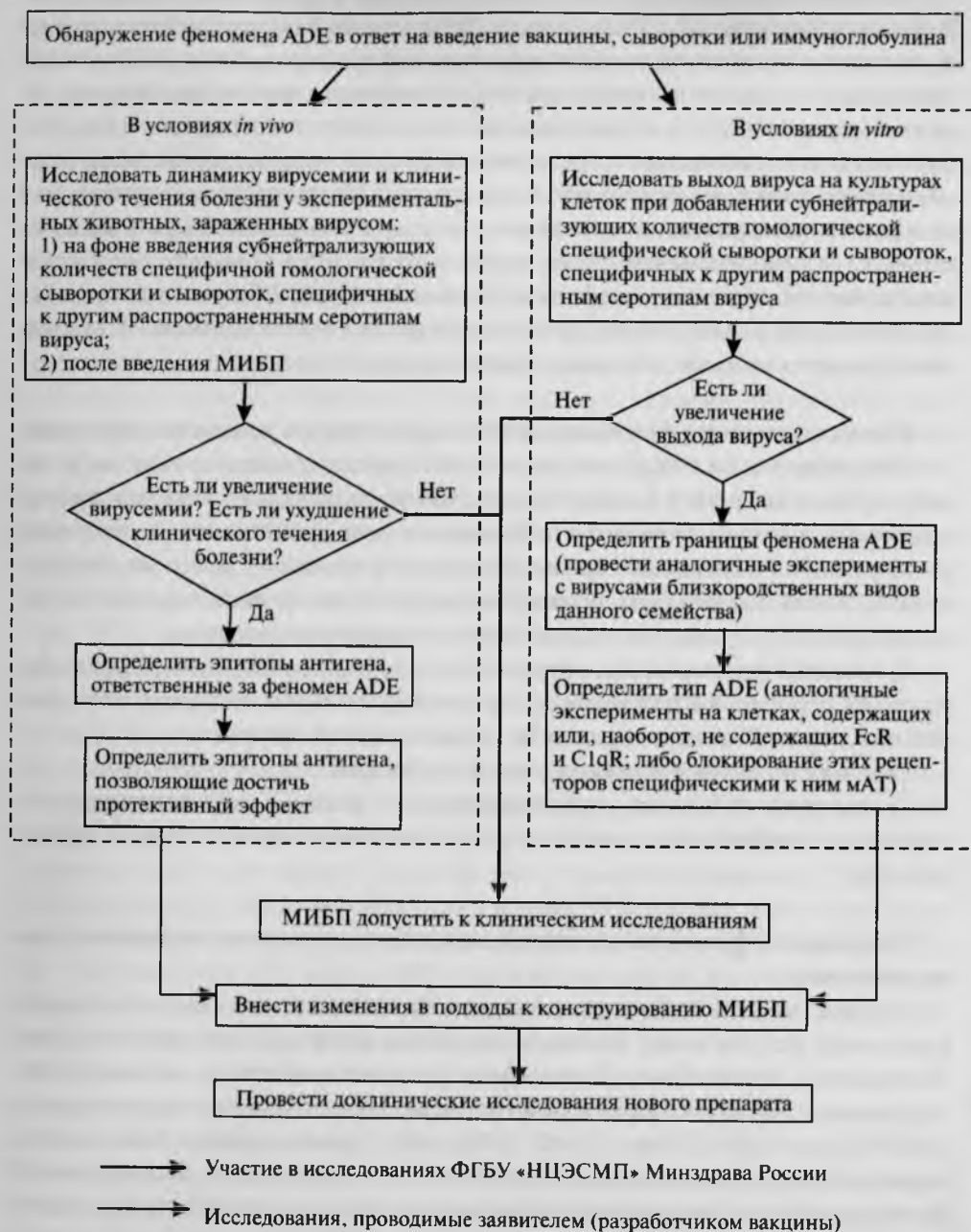


Рис. 19. Блок-схема алгоритма исследования феномена антителозависимого усиления инфекции в доклиническом изучении иммунологической безопасности вакцин, специфических сывороток и иммуноглобулинов

Оба направления методически основываются на технологиях соматической генной терапии и выходят за пределы традиционных подходов к конструированию вакцин, использующих в составе иммуногенной композиции интактные антигены с комбинацией природных эпитопов.

Первое направление иллюстрируют следующие примеры. *W. D. Crill et al. (2012)* создали ДНК-вакцину (pVD1-CRR), экспрессирующую в мышечной ткани мышей нереплицирующиеся вирусоподобные частицы DENV1 с двумя заменами в белке E, устраняющими B-клеточные эпитопы, ответственные за образование антител с перекрестной специфичностью, не обладающих способностью нейтрализовать вирус. Полученная ими экспериментальная вакцина показала в доклинических исследованиях протективный эффект в отношении вируса DENV-2 без развития антителозависимого усиления инфекции¹⁹. В более поздней работе (*Y. Wang et al., 2015*) доказывается, что антителозависимое усиление инфекции при лихорадке Денге вызывают антитела к пре-мембранному белку prM²⁰ вируса. В основном они взаимодействуют с той его частью, которая называется pr-белком, обладают перекрестной специфичностью, но неспособны блокировать развитие DENV-инфекции. Исследователи сконструировали рекомбинантный вирус JEVpr/DENV2, в котором ген pr-белка DENV2 они заменили аналогичным геном из генома вируса японского энцефалита (JEVpr)²¹. Химерный вирус в доклинических исследованиях показал низкую вирулентность и высокую иммуногенность. Инактивированный JEVpr/DENV2 они использовали в эмульсии с неполным адьювантом Фрейнда для иммунизации мышей BALB/c и получения сыворотки. Активная иммунизация инактивированным JEVpr/DENV2 и пассивная иммунизация сывороткой к этому вирусу защищали мышей от заражения DENV всех четырех серотипов.

Второе направление начало развиваться в 2015 г. *S. Flingai et al. (2015)*, основываясь на данных об эффективности использования МАТ для блокирования развития DENV-инфекции (*Beltramello M, et al., 2010*), решили сразу две задачи: снизили стоимость специфических к DENV антител и устранили феномен антителозависимого усиления инфекции при их терапевтическом применении. Они сконструировали ДНК-вакцину на основе плазмиды pDVSF-3 LALA, экспрессирующей специфическое к E-белку DENV модифицированное

¹⁹ DENV2 – серотип, при повторном инфицировании наиболее часто ассоциируемый с тяжелым течением лихорадки Денге, см. *Leitmeyer K C. et al. (1999)*.

²⁰ Выполняет роль шаперонов в фолдинге и сборке белка E и предотвращает преждевременное слияние вируса с мембранами внутри клетки (см. параграф «Антигенный импринтинг при лихорадке Денге» в главе 2).

²¹ О структуре DENV см. параграф «Антигенный импринтинг при лихорадке Денге» в главе 2.

человеческое антитело (IgG1) с двумя заменами лейцина на аланин (leucine-to-alanine, LALA) в CH2-регионе тяжелой цепи. Антитело обладает способностью блокировать инфекцию, вызываемую всеми серотипами DENV, но при этом оно не взаимодействует с Fc-рецепторами на поверхности макрофагов/моноцитов. Плазмида вводилась в мышечную ткань мышей электропорацией. С помощью ELISA антитела в сыворотке крови обнаруживали на пятые сутки после иммунизации, их пиковый уровень ~1000 нг/мл достигался в течение двух недель, продолжительность экспрессии IgG не менее 19 недель, защитный эффект от инфицирования DENV наблюдался уже через 2 недели.

До настоящего времени оба направления конструирования вакцин применяются для специфической профилактики лихорадки Денге, что можно объяснить только огромной потребностью в таких вакцинах в странах, где эта лихорадка эндемична; и хорошей изученностью данного феномена при инфекционном и вакцинальном процессах Денге. Но их можно рассматривать как опережающие в конструировании нового поколения вакцин, позволяющих избежать антителозависимого усиления инфекции в поствакцинальном периоде.

* * *

Роль феномена антителозависимого усиления инфекции в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах заключается в следующем:

1) если антителозависимое усиление инфекции развивается на фоне «сенсibilизации», вызванной предшествующим инфекционным процессом, то в эпидемических процессах феномен проявится усилением тяжести инфекционного процесса у отдельных пациентов, ранее переболевших или вакцинированных, и большим количеством осложнений и летальных исходов при повторении эпидемической вспышки;

2) если феномен антителозависимого усиления инфекции развивается без предварительной «сенсibilизации» иммунной системы, то он будет играть основную роль в патогенезе инфекционной болезни;

3) при развитии феномена антителозависимого усиления инфекции в ходе персистирующего инфекционного процесса его роль будет заключаться в усилении тяжести инфекционного процесса, селекции наиболее опасных штаммов возбудителя инфекционной болезни с последующим вовлечением их в новые эпидемические цепочки;

4) феномен антителозависимого усиления инфекции у людей, вакцинированных неполноценными вакцинами (т.е. теми, эпитопы антигенов которых были изменены в процессе получения вакцины настолько, что вырабатываемые на них плазмочитами антитела малоспецифичны), может проявиться тяжелым течением болезни при инфицировании возбудителем, в отношении которого проводилась вакцинация;

5) в случае одновременной циркуляции в популяции людей нескольких возбудителей инфекционных болезней, когда антитела к одному из вирусов способны в субнейтрализующих концентрациях увеличивать размножение другого, при наличии механизма передачи возбудителя болезни от его природного резервуара в человеческую популяцию, антителозависимое усиление инфекции может способствовать замене одного эпидемического процесса другим;

6) антителозависимое усиление инфекции утяжеляет течение инфекционной болезни, вызванной близкородственным микроорганизмом (или микроорганизмом того же серокомплекса), если в крови больного присутствуют перекрестно реагирующие антитела;

7) наиболее вероятно развитие антителозависимого усиления инфекции у лиц, ранее вакцинированных от возбудителей инфекционных болезней, представителей семейств вирусов Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Coronaviridae, Retroviridae, Parvoviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Togaviridae, Picornaviridae; а также бактерий – возбудителей стрептококкозов, стафилококкозов, туберкулеза и риккетсиозов (Rickettsiae). Поэтому для разработчиков вакцин, сывороток и иммуноглобулинов, предназначенных для профилактики и специфического лечения инфекционных болезней, вызываемых представителями данных семейств, обязательным должно быть получение на стадии их доклинического исследования доказательств отсутствия риска развития у людей данного феномена.

4. Генетические ограничения эффективности и безопасности массовых вакцинаций населения

Устойчивость и восприимчивость к возбудителям инфекционных болезней (92). Главный комплекс гистосовместимости (96). Полиморфизмы генов цитокинов и их рецепторов (105). Клеточные рецепторы, не относящиеся к цитокиновым (109). Врожденная недостаточность функции фагоцитоза (111). Маннозо-связывающий лектин (112). Возможная ассоциация аллелей генов, участвующих в регулировании иммунного ответа с осложнениями, возникающими после вакцинации (112)

В руководствах по иммунопрофилактике инфекционных болезней низкая эффективность вакцинации и поствакцинальные осложнения обычно объясняются нарушениями «холодовой цепи» при транспортировке и хранении вакцин или небрежностью, допущенной медицинским персоналом уже при проведении вакцинации (Ясинский А.А., Михеева И.В., 2011). Однако далеко не всегда эти нарушения удается доказать. Кроме того, у разных людей ответы иммунной системы на вакцинацию одной и той же вакциной различаются по максимальному уровню специфических антител в сыворотке крови, авидности антител, продолжительности их циркуляции в кровеносном русле, продолжительности иммунологической памяти, цитокиновым ответам и другим параметрам (Blackwell J.M. et al., 2009). Следовательно, проблемы эффективности и безопасности вакцинации населения выходят за пределы контроля показателей качества вакцин, утвержденных соответствующими нормативными документами, и правильности проведения самой вакцинации. Они неизбежно упираются в особенности генетической организации иммунной системы и других физиологических систем организма человека, участвующих в патогенезе болезни, и в различных популяциях людей проявляются с разной частотой..

Устойчивость и восприимчивость к возбудителям инфекционных болезней. Относятся к полигенным пороговым наследственным признакам. Люди, наследственно восприимчивые к возбудителю инфекционной болезни, не заболевают, если не было их экспонирования к этому возбудителю. Люди, устойчивые к этому же возбудителю, заболевают при превышении определенного порога дозы заражения. Вне эпидемического процесса такие признаки могут рассматриваться как нейтральные. Селективными они становятся при контакте с возбудителем инфекционной болезни, и их носители подпадают под действие естественного отбора. Частота встречаемости отдельных генов

(аллелей генов) в инфицированной популяции людей варьирует. Поэтому наблюдается множество переходных вариантов патологии между типичными формами проявления инфекционной болезни¹ (рис. 20).



Рис. 20. Клинические признаки инфекционной болезни при полигенной устойчивости и восприимчивости к патогенному микроорганизму. А. Разнообразие стертых и субклинических вариантов инфекционной болезни, которые образуют непрерывный переход от нормы до выраженных форм ее типичного проявления. Б. Множество переходных вариантов патологии между типичными формами проявления инфекционной болезни

За более чем 200 лет, прошедших с начала массовых вакцинаций против натуральной оспы по способу, предложенному Эдвардом Дженнером (Edward Anthony Jenner, 1749–1823), популяционный состав населения изменился. Натуральная оспа, доминировавшая среди эпидемических болезней на протяжении столетий, исчезла, и ее селективное давление на популяции людей прекратилось. В отличие от чумы, вспыхивавшей опустошительными эпидемиями с временными промежутками в несколько десятилетий и даже столетий, натуральная оспа присутствовала среди людей постоянно. Годовые колебания смертности различались в разы, но не на порядки. С 1667 г. по 1800 г. число умерших от натуральной оспы в Лондоне на 1000 умерших от других причин составляло в среднем 65 человек в год. Но это была иная оспа по «охватываемому» ею контингенту, по сравнению с тем, что врачи наблюдали в XX в. До практики массовых вакцинаций натуральная оспа представляла собой исключительно детскую болезнь, которой болели все дети до года. Европейские

¹ А. Hill (2012) называет это явление генетической архитектурой чувствительности к инфекционной болезни.

врачи еще в начале XVIII в. придерживались точки зрения авторов раннего средневековья Рази и Авиценны, что оспа является врожденной болезнью. Она развивается у ребенка в результате брожения менструальной крови матери, которой тот питался, находясь в ее утробе. Такое понимание причин возникновения натуральной оспы держалось несколько тысяч лет (Губерт В.О., 1896).

В. Губерт (1896) привел данные шведских и британских статистических исследований XVII–XVIII вв., свидетельствующие о том, что летальность среди детей, заболевших натуральной оспой, была постоянной на протяжении нескольких столетий и не превышала 6–10% от количества заболевших. Только в начале XVIII в., когда натуральная оспа по неизвестным причинам стала менее распространенной болезнью и появилось большое количество людей, не перенесших ее в детстве, врачи пришли к выводу о ее заразности.

Современные данные о механизмах иммунного ответа у человека на ВНО говорят о том, что в первую очередь от натуральной оспы погибают индивидуумы, иммунная система которых не способна эффективно отвечать на инвазию вируса выработкой нейтрализующих антител. У таких пациентов оспа развивается в геморрагической форме, вирус в высоких титрах обнаруживается в фарингеальном тракте, увеличивая риск передачи болезни «по цепочке» (Downie A.W., 1958)². То есть натуральная оспа на протяжении столетий изымала из популяций индивидуумы, имеющие генетические дефекты иммунной системы. Свой «вклад» в селекцию генотипов вносили другие контагиозные болезни – грипп, корь и др. (рис. 21).

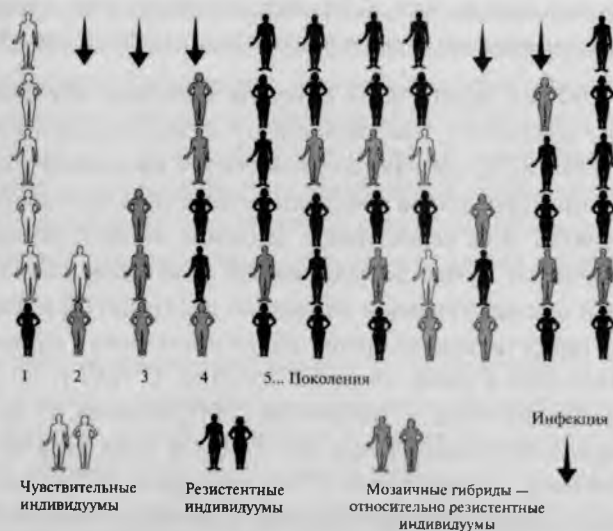


Рис. 21. Формирование возбудителями контагиозных инфекций популяционной резистентности к инфекционным болезням

² См. ниже «Главный комплекс гистосовместимости».

G. A. Poland et al. (2008a) относят к генетическим дефектам иммунной системы полиморфизмы генов главного комплекса гистосовместимости (МНС); цитокинов; рецепторов цитокинов; мембранных рецепторов, узнаваемых вирусами (membrane-based viral receptors); толл-подобных рецепторов; рецепторов витаминов А и D; сигнальных молекул и др. Полиморфизмы генов, продукты которых вовлечены в ответы иммунной системы, находятся в сложной ассоциации с полиморфизмами генов, обуславливающими популяционные особенности населения на территории, где происходит распространение инфекционной болезни. Примеры таких ассоциаций приведены в табл. 6.

Таблица 6

Примеры популяционной ассоциации клинических форм микобактериальных инфекций с полиморфизмами генов, участвующих в иммунных ответах*

Инфекционная болезнь	Ассоциация клинических форм болезни с отдельными аллелями генов людей	Популяция
Лепра	МНС II-DR (лепроматозная и туберкулоидная)	Индийцы, бразильцы
	TNF α (лепроматозная)	Индийцы
	NRAMP1 (лепра per se)	Вьетнамцы
	VDR (лепроматозная и туберкулоидная)	Индийцы
Туберкулез	МНС II-DR2 (легочный туберкулез)	Индийцы
	МНС II-DRB1 (легочный туберкулез)	Индийцы
	МНС II-DQB1 (быстрое прогрессирование туберкулеза)	Камбоджийцы
	МНС II-DQB1 (легочный туберкулез)	Индийцы
	NRAMP1 (легочный туберкулез)	Гамбийцы, канадские индейцы
	VDR (легочный туберкулез)	Гамбийцы
	MBL (легочный туберкулез, туберкулезный менингит)	Индийцы, цветные
	IL-1R α /IL-1 β (туберкулоидная форма болезни)	Гуджаратцы
Атипичные микобактериальные инфекции	IFN γ R1	Мальтийцы, тунисцы, итальянцы, немцы, португальцы
	IFN γ R2	Англичане
	IL-12RB1	Марокканцы
	IL-12p40	Пакистанцы

* По S. Marquet, E. Schurr (2001).

Ошибочно считать, что устойчивость человека к заражению возбудителем инфекционной болезни и способность его организма противодействовать развивающимся патологическим процессам зависят только от ответов его иммунной системы. *A. L. Rasmussen et al. (2014)* показали связь выраженности экспрессии генов рецепторов эндотелиальной тирозинкиназы (endothelial receptor tyrosine kinase) *Tie1* и *Tek* (*Tie2*) с клиническим течением лихорадки Эбола. В экспериментах на генетически модифицированных мышах они обнаружили, что коагулопатия при лихорадке Эбола наиболее выражена у тех линий животных, у которых экспрессия *Tie1* и *Tek* подавлена. Экспрессия этих генов активирует коагулирующие факторы системы крови, такие как тромбин (F2), тканевой фактор (tissue factor, F3) и рецепторы, активируемые протеазами (protease activated receptors 1, 3 и 4; PAR1/F2R, PAR3/F2RL2, PAR4/F2RL3), что снижает риск развития тромбогеморрагического синдрома. По их мнению, полиморфизмы генов *Tie1* и *Tek* могут определять клиническое течение и летальность при лихорадке Эбола у людей в природных очагах этой болезни. Однако влияние генетических дефектных физиологических систем организма человека на патогенез инфекционной болезни изучено гораздо хуже, чем роль генетических дефектов иммунной системы.

Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex; МНС, ГКГС)³. Это группа антигенов клеточной поверхности, играющих важную роль в клеточном узнавании и в ответах иммунной системы, направленных на подавление инфекционного процесса. Молекулы I класса МНС связывают и презентуют пептиды микроорганизма CD8⁺Т-лимфоцитам; молекулы II класса МНС связывают и презентуют пептиды микроорганизма CD4⁺Т-лимфоцитам, что обеспечивает координацию действий различных звеньев иммунной системы в подавлении инфекционного процесса. Щель, связывающая пептиды микроорганизма (peptide-binding clefts), образованная молекулами МНС, содержит высокополиморфные кластеры аминокислот, способные ограничивать спектр пептидов, презентуемых Т-лимфоцитам. В тех случаях, когда белки МНС не в состоянии связать пептидный фрагмент чужого антигена, Т-хелперы остаются ареактивными, и их помощь В-клеткам не реализуется.

Белки МНС кодируются большим семейством генов со сложной интрон-экзонной организацией. Наследуются кодоминантно. У человека гены МНС находятся в хромосоме 6 (6p21). Общее число фенотипов МНС составляет около

³ *Гистосовместимость* – совместимость органов и тканей, например, при трансплантации совместимая ткань не отторгается организмом реципиента. Определяется специфическими антигенными комплексами МНС. Историческое название МНС – «человеческий лейкоцитарный антиген» (human leucocyte antigen, HLA).

20 млрд. Сиквиенс-анализ генов 8 различных гомозиготных МНС-гаплотипов позволил выявить у них до 44 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP; произносится как снип) и вставок/делеций, а также подтвердить наличие более чем 300 локусов, включающих более 160 белок-кодирующих генов (protein-coding genes). И те и другие в кодирующих или регуляторных регионах генов МНС приводят к изменениям в структуре и функции экспрессируемых белков. Средняя плотность снипов для генов МНС варьирует от 1 до более чем 60 на т.п.о. ДНК⁴. Наиболее полиморфными являются гены, относящиеся к молекулам I и II классов МНС (рис. 22).

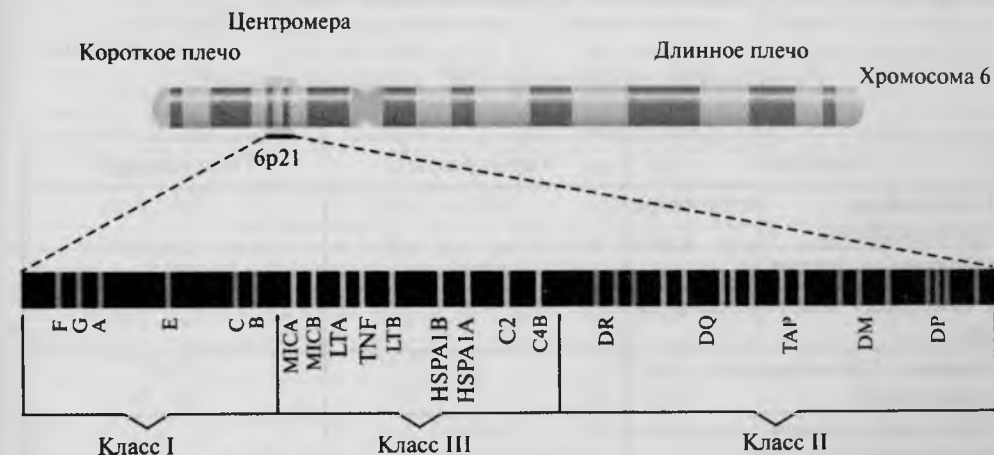


Рис. 22. Схематическое расположение на хромосоме 6p21 генов, кодирующих белки МНС классов I и II.

В пределах генов МНС также находятся гены факторов комплемента C2 и C4B; фактора некроза опухолей (ген *TNF*); лимфотоксина-альфа (ген *LTA*); белка теплового шока А (ген *HSPA*), высоковариабельных цепей МНС класса I (гены *MICA* и *MICB*) – их условно относят к генам МНС класса III (другое название – non-HLA genes). Более подробно см. <http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n12/poster/MHCmap/poster.pdf>.

Молекулы I класса МНС (HLA-A, -B, -C, -E, -F, и -G) экспрессируются на поверхности всех ядросодержащих клеток, формирующих ткани, и представляют собой гетеродимеры, включающие тяжелую альфа-цепь и однодоменный бета2-микроглобулин, нековалентно связанный с основным полипептидом. Связывание антигенного пептида молекулой I класса происходит в антигенсвязывающей щели, образованной альфа-спиральными участками альфа- и альфа2-доменов. Антигены I класса определяют инди-

⁴ В геноме человека обнаружено 1,42 млн снипов, примерно 60 тыс. из них локализованы в кодирующих областях генов (*Sachidanandam R. et al., 2001*).

видуальную антигенную специфичность. При вирусной инфекции они вызывают гибель инфицированных вирусом фагоцитирующих клеток (Галактионов В.Г., 1998).

Молекулы II класса МНС (HLA-DR, -DQ, -DM, и -DP) – гетеродимеры, состоящие из двух нековалентно связанных цепей: α и β , каждая из которых включает два домена (альфа1альфа2 и бета1бета2 соответственно). МНС класса II обеспечивают взаимодействие между макрофагами и В-лимфоцитами. Они участвуют в формировании всех видов иммунного ответа: противомикробного, трансплантационного, противоопухолевого и др. Связь между свойствами МНС и классами генов представлена в табл. 7.

Таблица 7

Связь между свойствами МНС и классами генов*

Свойства	Гены класса I	Гены класса II
Интенсивное отторжение трансплантата	++++	+
Образование антител	++++	++++
Стимуляция бласттрансформации	+	++++
Реакция «трансплантат против хозяина»	+	++++
Клеточная реакция аллогенного лимфолиза	++++	
Контроль силы иммунного ответа	+	++++
Уровень рестрикции	Лизис клеток-мишеней	Антигенпредставляющая клетка
Распределение антигенов по тканям	Повсеместно	Преимущественно макрофаги и В-лимфоциты

* По А. И. Коротяеву и С. А. Бабичеву (1998).

Каждый вариант МНС представлен с различной частотой в разных этнических группах и на разных географических территориях. Среди европейского населения наиболее часто отмечены гаплотипы, включающие антигены МНС-А3 и МНС-В7; МНС-А2 и МНС-В7; МНС-А1 и МНС-В8; МНС-А2 и МНС-В15; МНС-А2 и МНС-В35 и другие. Среди лиц монголоидных популяций отмечены частоты антигенов МНС-А9 и 11 за счет снижения МНС-А1. Среди африканцев отмечен подъем концентрации антигена МНС-А30 за счет снижения частоты встречаемости антигенов МНС-А1, 2 и 11⁵. Частоты встре-

⁵ Взято с сайта <http://2146777.ru/articles.php?id=31>.

чаемости отдельных антигенов МНС среди этнических групп и населения, проживающего на различных территориях, не только отличаются, но и меняются со временем, рассмотрение этих процессов не входит в задачу данной работы⁶. В табл. 8 показана частота встречаемости антигенов МНС среди 600 здоровых доноров крови Москвы.

Таблица 8

Частота встречаемости антигенов МНС среди 600 здоровых доноров крови Москвы*

Наименование антигена	Частота встречаемости антигенов (%)	Наименование антигена	Частота встречаемости антигенов (%)
МНС-А2	50,8	МНС-Сw1	10,0
МНС-Сw4	27,0	МНС-Сw6	10,0
МНС-А1	26,1	МНС-А26	9,3
МНС-В7	25,0	МНС-В13	8,8
МНС-А3	24,1	МНС-В18	8,5
МНС-А9	23,3	МНС-В14	8,3
МНС-Сw3	19,0	МНС-В17	7,8
МНС-35	18,0	МНС-27	7,0
МНС-В8	16,0	МНС-В16	5,7
МНС-Сw2	16,0	МНС-А28	5,1
МНС-В5	14,0	МНС-А30	4,5
МНС-В12	13,3	МНС-А32	4,5
МНС-В15	13,0	МНС-В21	4,5
МНС-40	13,0	МНС-А31	3,0
МНС-А25	12,3	МНС-22	3,0
МНС-Сw5	11,0	МНС-А29	1,6
МНС-11	10,3		

* По Р. М. Кутыиной и с соавт. (1984) (взято с сайта <http://2146777.ru/articles.php?id=31>).

Ассоциация полиморфизмов генов МНС с тяжестью течения инфекционного процесса. С полиморфизмом генов МНС связано такое явление, как неэффективный контроль иммунного ответа (см. табл. 7). Иммунная система людей с таким генетическим дефектом не реагирует на некоторые

⁶ Обстоятельно данная проблема рассмотрена в работе И. Ю. Коротковой (2007) на примере населения Западной Сибири.

критические эпитопы патогенов, и инфекционная болезнь у них развивается значительно легче, ее клиническое течение проходит тяжелее, чем у тех лиц, у которых Т-хелперы активируются. Поэтому при анализе распределения аллелей МНС в популяции, люди с аллелью, неспособной к связыванию данного антигена, обнаруживаются среди больных в статистически значимых ассоциациях.

Другая причина ассоциации полиморфизмов МНС с отдельными инфекционными болезнями заключается в том, что антигенные структуры возбудителя инфекции имитируют или моделируют молекулы МНС. Развивается аутоиммунитет в отношении молекул МНС и дисфункция и истощение Т-клеток. Иммуная система утрачивает способность противодействовать возбудителю инфекционной болезни (рис. 23).

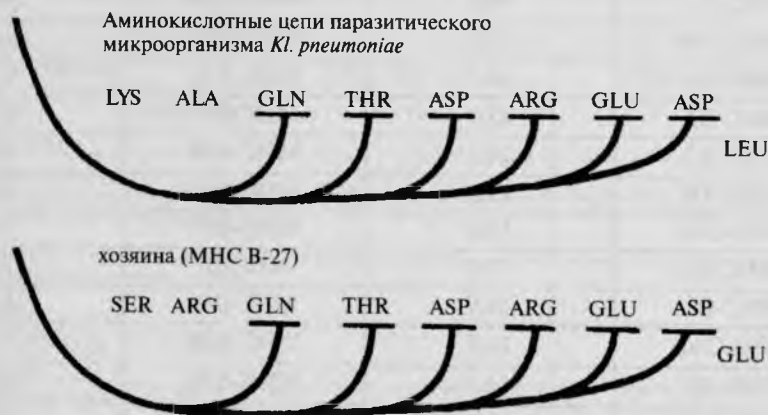


Рис. 23. Схема антигенной мимикрии между *Klebsiella pneumoniae* и МНС человека.

Гомологичный участок *Kl. pneumoniae* и антигены гистосовместимости человека (МНС В-27) имеют 6 из 9 пар сходных аминокислот

Учитывая то, что МНС играет универсальную роль в реакциях распознавания и взаимодействия на клеточном уровне, можно предположить существование намного большего количества генетически опосредованных механизмов влияния комплекса на сопротивляемость организма к инфекционным болезням. В табл. 9 перечислены ассоциации, установленные между различными полиморфизмами МНС и некоторыми инфекционными болезнями. Указаны лишь антигены, обнаруживаемые в статистически значимой ассоциации.

С одними и теми же полиморфизмами МНС в отдельных этнических группах ассоциируют сразу несколько инфекционных болезней, например, ВИЧ, возбудители гепатита В, проказы и туберкулеза среди представителей этносов негроидной расы в Африке.

Таблица 9

Связь между полиморфизмами МНС и некоторыми инфекционными болезнями*

Болезнь	Связь с МНС
Бактериальные	
Анкилозирующий спондилоартрит	B27
Болезнь Рейтера	B27
Острый передний увеит	B7
Микобактериальные	
Туберкулез и лепра	DR2
(мультибациллярные формы)	(DRB1*1501, 1502)
Лепроматозная форма лепры	DR2 и DQ1
Туберкулоидная форма лепры	DR3
Вирусные	
Лихорадка Денге	DR15
СПИД (ВИЧ 1)	DR13, DRB1*1301, 1302, 1303), DR2, (DRB1*1501), DRB1*03011
Гепатит В	DR13
Гепатит С	A2, DR5
Вирус Эпштейна-Барра	B35.01 A11 B7
Паразитарные	
Малярия	B53
Чесотка	A11
Диффузный кожный лейшманиоз	A11, B5, B7
Локализованный кожный лейшманиоз	A28, Bw22, DQw8, Bw22, DR11, Qw7, Bw22, Dqw3
Шистосомоз	B5, DR3
Висцеральный лейшманиоз	A26

* По N. Singh et al., 1997

Ку-лихорадка (Q-fever). Клиническая картина при Ку-лихорадке отличается разнообразием. У пациентов, носителей аллели DRB1*11, перенесших Ку-лихорадку, наблюдается осложнение, названное «слабостью после Ку-лихорадки» (post-Q-fever fatigue patients, QFS). У макрофагов людей, носителей данной аллели, обнаружена пониженная секреция интерферона-гамма и IL-2 в ответ на стимуляцию лигандами в короткоживущих культурах (Helbig K. et al., 2005).

Малярия. Установлена связь между аллелью B53 и защитой от тяжелых форм малярии – церебральной и сопровождающейся развитием выраженной

анемии (Hill A. et al., 1992). Аллель DRB1 ассоциирована с резистентностью к развитию анемии во время болезни (Hill A., 1999).

Хантавирус Puumala. Индивидуумы, экспрессирующие гены аллели В8, переносят болезнь более тяжело. У них хантавирусная инфекция проявляется пониженным артериальным давлением, повышенным содержанием креатинина в крови. Одновременно наблюдается большее количество вируса в моче и крови. У лиц с аллелью В27 болезнь протекает в мягкой форме. Почти все больные с гаплотипом А1-В8-DR3, у которых прогрессивно развивался шок, одновременно экспрессировали аллель TNF2. Аллель связана с повышенной продукцией фактора некроза опухолей макрофагами в ответ на инфекцию (Wilson A. et al., 1997).

Болезнь Лайма. Показана связь аллели DRB1*0401 с развитием хронических артритов после перенесения болезни Лайма и отсутствием со стороны организма человека реакции на антибиотикотерапию. Эта аллель связана также с повышенным риском развития тяжелых ревматоидных артритов. При исследовании антительных ответов у пациентов, перенесших болезнь Лайма, реакции иммуноглобулина G (IgG) на поверхностный наружный белок А (OspA) и OspB спирохеты часто обнаруживались в самом начале длительно текущих артритов. После проведения курса лечения антибиотиками у пациентов с аллелью DR4 и антительными ответами на OspA и OspB артриты продолжались значительно дольше, чем в тех случаях, когда ответы на данные белки отсутствовали (Kalish R. et al., 1993).

Лепра. В разных этнических группах предрасположенность к лепре и клиническое течение болезни проявляются по-разному благодаря полиморфизму MHC. Наличие аллели DR2 определяет предрасположенность человека к обеим формам проказы (туберкулоидной и лепроматозной). Среди некоторых народов Индии и Бразилии аллель ассоциирована с лепроматозной формой проказы. Среди египтян – с туберкулоидной формой. DQ-аллели, особенно DQw1, ассоциированы с туберкулоидной лепрой среди населения Индии, Кореи, Таиланда и Японии и с лепроматозной формой болезни среди отдельных групп населения Индии и Японии. DQ-аллели встречаются вместе с аллелью DR2. Аллель DR3 ассоциирована с туберкулоидной формой проказы среди населения Мехико, Суринама и Венесуэлы. Для отдельных аллелей MHC класса I также установлена связь с развитием разных клинических форм лепры, но пока наблюдения одних исследователей не находят подтверждения в работах других (Fitness J. et al., 2002).

Туберкулез. Выявлена связь между легочной формой туберкулеза и полиморфизмами MHC. Аллели DR2 и DR3 ассоциируются с легочным туберкулезом и туберкулоидной проказой. DR2 определяет восприимчивость больного

к легочному туберкулезу и резистентность к антитуберкулезным препаратам (Singh N. et al., 1997; Fitness J. et al., 2002).

Клещевой энцефалит. Среди больных клещевым энцефалитом в Хабаровском крае обнаружено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости антигена MHC А3 ($p < 0,001$). Реже, чем в популяции, встречались такие антигены, как MHC А11, А19, А28, В35 ($p < 0,01$) и Сw3 ($p < 0,001$). Установлено учащение встречаемости в популяции антигена А3 ($p < 0,001$) при стертой форме болезни; А3, В15, В16, В27 ($p < 0,001$) – при менингеальной форме болезни; А3, А10, В16, Сw7 ($p < 0,001$) – при очаговых формах клещевого энцефалита (Захарычева Т.А. с соавт., 2001).

Ниже рассмотрим проявления полиморфизмов генов MHC в ответе на иммунизацию различными вакцинами.

Иммунопрофилактика кори, свинки (паротита) и краснухи⁷. Специфические аллели генов белков классов I и II MHC ассоциированы с вариациями уровня антител в сыворотке после однократной вакцинации MMR-вакциной (measles-mumps-rubella vaccine) (Poland G.A. et al., 2001; Jacobson R.M. et al., 2003; Ovsyannikova I.G. et al., 2004). В частности, аллели генов, относящихся к классу II DRB1*03, DQA1*0201 и классу I B8, B13 и B44, ассоциированы с низким уровнем противокоревых антител у вакцинированных здоровых американских школьников. В случае MHC-гомозиготности вакцинированных пациентов показано значительное снижение уровня специфических антител после однократной вакцинации либо даже их отсутствие. Повторная вакцинация коревой вакциной, увеличение ее дозы при однократной вакцинации позволяли преодолеть генетическую рестрикцию иммунного ответа (Ovsyannikova I.G. et al., 2007a). Также установлено, что гаплотипы DRB1*07–DQB1*02–DPB1*02 и DRB1*07–DQB1*03–DPB1*04 находятся в строгой ассоциации с низким уровнем антител в ответ на вакцинацию коревой вакциной. Для гаплотипа A*26–Cw*12–B*38 показана строгая ассоциация с высоким уровнем антител и выраженной пролиферацией лимфоцитов в ответ на вакцинацию против вируса эпидемического паротита (Ovsyannikova I.G. et al., 2006). Супертипы (supertype) B44 и B58 строго ассоциированы с низким уровнем противокоревых антител. Наиболее часто встречающийся супертип B7 ассоциирован с высоким уровнем специфических антител.

При оценке результатов вакцинации против *эпидемического паротита (свинка)* установлена ассоциация аллели MHC-DQB1*0303 с низким титром

⁷ Вакцина MMR – лиофилизированный препарат, содержащий ослабленные вирусы кори, паротита и краснухи. Вирусы, входящие в состав вакцины, идентичны вирусам, используемым для производства ATTENUVAX (живая коревая вакцина, MSD), MUMPSVAX (живая вакцина против паротита, MSD) и MERUVAX II (живая вакцина против краснухи, MSD). Три вируса смешивают перед лиофилизацией.

специфических антител к вирусу (*Ovsyannikova I.G. et al., 2008*). Аллели *MHC-A (*2402 и *6801)* ассоциированы с низким содержанием в сыворотке крови IFN-гамма (показатель выраженности клеточного иммунитета), который должен вырабатываться в ответ на вакцинацию живой вакциной против краснухи (*Ovsyannikova I.G. et al., 2007b*). Таким образом, ответы на введение MMR-вакцины со стороны обоих звеньев иммунитета, клеточного (лимфо-пролиферация и секреция цитокинов) и гуморального (антитела), зависят от полиморфизмов MHC-генов (*Poland G.A. et al., 2009*).

Иммунопрофилактика гриппа. Основной ответ со стороны иммунной системы человека направлен на трансмембранные гликопротеины вируса гриппа: гемагглютинин (hemagglutinin, H) и нейраминидазу (neuraminidase, N). Производные этих же гликопротеинов составляют основу коммерческих гриппозных вакцин⁸. Показана ассоциация *MHC A*1101* ($p=0,0001$) и *A*6801* ($p=0,09$) аллелей с высокими титрами антител к H1- и H3-гемагглютиницинам у здоровых субъектов, вакцинированных тривалентной гриппозной вакциной, содержащей вирусные антигены штаммов вируса гриппа A/H1N1 New Caledonia/20/99, A/H3N2 California/7/2004 и B/Shanghai/361/2002 (*Poland G.A. et al., 2008a; 2008b*). Однако у индивидуумов с аллелью *MHC DQB1*0603-9/14* антител в ответ на вакцинацию не образовывалось (*Gelder C.M. et al., 2002*).

Иммунопрофилактика натуральной оспы. При однократной вакцинации живой оспенной вакциной DryvaxTM высокие уровни противооспепных антител ассоциировались с аллелями класса II *DQB1*0302* ($p=0,003$) и *DQB1*0604* ($p=0,03$)⁹. Еще более четкая корреляция с выраженными иммунными ответами на вакцинацию была установлена для аллелей генов, кодирующих белки MHC класса I: *MHC-B*1501* ($p=0,006$), *B*3508* ($p=0,02$), *B*4901* ($p=0,04$), *B*5701* ($p=0,04$), *B*5802* ($p=0,05$), *C*0303* ($p=0,01$) и *C*0704* ($p=0,02$). С низкими уровнями в сыворотке крови IFN-гамма ассоциировались гены, кодирующие белки MHC класса I: *B*3701* ($p=0,03$), *B*4001* ($p=0,03$), *B*5301* ($p=0,04$), *B*5601* ($p=0,03$), *C*0102* ($p=0,03$), *C*0702* ($p=0,04$) и *C*0801* ($p=0,01$) (*Ovsyannikova I.G. et al., 2007*).

Иммунопрофилактика гепатита В. Вакцинация оказывалась неудачной у индивидуумов с аллелями *DRB1*03*, *DRB1*07* и *DQB1*03*. Антитела либо не образовывались, либо их обнаруживали в сыворотке крови в низком титре (*Willems A., Leroux-Roels G., 1998; Poland G.A. et al., 2001; Wang C. et al., 2004*). *M. Thursz (2004)* считает, что эти данные также свидетельствуют о возможности большей чувствительности этих пациентов к инфицированию вирусом гепатита В и длительном поддержании инфекции в персистентном состоянии.

⁸ См. главу 2.

⁹ В России эта вакцина не зарегистрирована.

Полиморфизмы генов цитокинов и их рецепторов

Эффективность иммунного ответа на антигены вакцин и способность иммунной системы формировать длительную иммунную память находятся в зависимости от эффективности обмена сигналами между клетками иммунной системы, осуществляемого с помощью низкомолекулярных белков – цитокинов. Их продуцентами являются лимфоциты, макрофаги, гранулоциты, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток.

TNFальфа (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли) – цитокин, активирующий макрофаги и способствующий презентации антигенов посредством MHC класса II. Является важным модулятором продукции хемокинов, необходимых для эффективной миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Низкая продукция TNFальфа недостаточна для активизации макрофагов до того уровня, когда они способны затормозить инфекционный процесс. Избыточная продукция TNFальфа вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), цитотоксический эффект на клетки организма.

Наибольшее значение в эпидемиологии проявления тяжелого клинического течения инфекционной болезни имеет аллель *TNF*2*, ассоциированная с повышенным синтезом макрофагами фактора некроза опухолей. *TNF*2* отличается от распространенной аллели *TNF1* более сильным транскрипционным активатором, способствующим увеличению экспрессии TNFальфа. Повышенная продукция TNFальфа усиливает прогрессирование инфекционной болезни через локальные повреждения тканей и повышает вирулентность патогенов. Установлено, что повышенное в сравнении с нормой количество TNFальфа в альвеолярных макрофагах людей усиливает рост *M. tuberculosis* (*Engel M. et al., 2002*). Чрезмерная продукция TNFальфа ассоциируется также со слизисто-кожным лейшманиозом (*Cabrera M. et al., 1995*), рубцовой трахомой (*Conway D.J. et al., 1997*), церебральной малярией (*McGuire W. et al., 1994*) и фатальными исходами при менингококковых заболеваниях (*Nadal D. et al., 1989*). Эта же аллель способствует более тяжелому течению инфекции, вызываемой хантавирусом Puumala (*Wilson A. et al., 1997*).

Лимфотоксин альфа (lymphotoxin alpha, LTA; ранее назывался TNFbeta). Ген LTA локализован на хромосоме 6p21 близко к гену TNFальфа и кодирует лимфотоксин – хемокин, секретлируемый лимфоцитами и натуральными киллерными клетками. Растворимый альфа-лимфотоксин представляет собой гомотримеры (homotrimers), способные связываться теми же рецепторами, что и TNFальфа. В то же время гетеротримеры (heterotrimers) формируют связанный с мембраной бета-лимфотоксин, взаимодействующий с рецепторами бета-лимфотоксина. Через эти рецепторы лимфотоксины вызывают плейотропные (pleiotropic) иммуномодуляторные эффекты. Локус MHC класса II, включающий LTA, был связан с чувствительностью

бразильцев к лепре. Также с повышенной восприимчивостью к лепре у бразильцев ассоциирован гаплотип TNF*1/LTA*2, но не TNF*1/LTA*1. Эти данные предполагают причастность варианта гена лимфотоксина α – LTA*2 к развитию эпидемий проказы в отдельных популяциях населения Бразилии (Shaw M.A. et al., 2001).

Снипы – самая распространенная причина полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов и, соответственно, различий в уровне цитокиновой секреции клетками иммунной системы в ответ на антигенный раздражитель. Обнаружена ассоциация между наличием снипов в структурных и регуляторных участках генов TNFальфа, IL6 (ген интерлейкина 6) и IL1R (ген антагониста рецептора к интерлейкину 1В) и слабыми гуморальным иммунным ответом на однократное введение коревой вакцины (Dhiman N. et al., 2008a). Эти же исследователи по результатам двукратной вакцинации паротитной вакциной установили строгую ассоциацию снипов в генах IL12RB2 и IL12RB1 с дозозависимым снижением титров антител и клеточными ответами, соответственно (Ovsyannikova I.G. et al., 2008). Ими показано, что наличие снипов в генах IL10 (интерлейкин 10) и IL12RB2 (рецептор интерлейкина 12) ассоциировано со слабыми гуморальными и клеточными ответами на введение коревой вакцины. В то же время наличие снипов в гене IL2 (интерлейкин 2) ассоциировано с выраженными гуморальными и клеточными ответами на коревую вакцину (Dhiman N. et al., 2007a).

Отдельные полиморфизмы цитокиновых генов могут проявляться поствакцинальными осложнениями. S.L. Stanley et al. (2007), исследуя причины развития лихорадки ($t \geq 37,7^{\circ}\text{C}$) у пациентов, вакцинированных оспенной вакциной DryvaxTM, обнаружили, что лихорадочная реакция на введение вакцины находится в достоверной ассоциации со специфическими гаплотипами IL1-генного комплекса на хромосоме 2 и гаплотипом в пределах гена IL18 на хромосоме 11. Обнаружена связь миоперикардита, возникающего у человека после вакцинации DryvaxTM, с отдельными гаплотипами IL1, IL18 и др. Полиморфизмы генов IL1, IL4 или IL18 являются причиной таких же поствакцинальных осложнений у пациентов после иммунизации MMR-вакциной и др. (Usonis V. et al., 1999; Vestergaard M. et al., 2004).

Недостаточная экспрессия IL-12 и его клеточного рецептора (IL-12R β 1) приводят к снижению секреции IFN-гамма NK- и Т-клетками и, соответственно, к недостаточности клеточно-опосредованного иммунного ответа. Крупная делеция в гене IL-12, наследуемая по аутосомально-рецессивному типу, ассоциирована с диссеминацией туберкулезной вакцины на основе штамма BCG у детей (Altare F. et al., 1998). Аналогичные наблюдения сделаны H. Elloumi-Zghal et al. (2002) при исследовании детей с генерализацией вакцины BCG (лихорадка, аденопатия разной локализации, гепатоспленомегалия и др.). Ими показана гетерогенность мутаций в гене рецептора IL-12 (IL-12R β 1) и зави-

симость клинического течения болезни от типа мутации. Однако у родителей этих детей мутаций в гене IL-12R β 1 обнаружено не было. Авторы объясняют накопление таких мутаций среди жителей Туниса распространением в этой стране близкородственных браков.

Тяжелое клиническое течение генерализация вакцины BCG приобретает у новорожденных детей с мутацией в гене рецептора IL-2 (IL-2R γ), что связано с ключевой ролью IL-2 в индукции пролиферации В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов и синтезе и секреции других лимфокинов: IL-4, IL-6, гамма-интерферона, колоний-стимулирующих факторов (CSFs), факторов некроза опухолей (TNFs) (Li-Hsin Huang et al., 2005).

Дефекты генов, приводящие к неэффективным ответам иммунной системы на возбудители инфекционных болезней, усугубляют течение инфекционных процессов, если вызвавший их возбудитель сам способен вызывать патологические иммунные реакции. Например, в работе T. McNeely et al. (2014) описаны катастрофические последствия для вакцинированных пациентов сочетания слабой экспрессии генов IL-2 и IL17a и антигенного импринтинга¹⁰. Все 12 пациентов, вакцинированных перед операцией на сердце вакциной Merck V710 (антистафилококковая вакцина), и у которых в сыворотке крови не был обнаружен IL-2, в послеоперационном периоде погибли от инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*. Из 13 пациентов, не имевших в сыворотке крови IL-2, получивших плацебо, от стафилококковой инфекции в послеоперационном периоде погиб только один пациент. Гибель пациентов не остановила экспериментаторов из Merck Research Laboratories (США)¹¹. В дальнейшем 9 из 10 пациентов, вакцинированных этой же вакциной и не имевших в предоперационный период в сыворотке крови IL17a, в количествах, позволяющих его обнаружить принятыми в клинике методами, также погибли в послеоперационном периоде от инфекции, вызванной *S. aureus*. Антигенный импринтинг, индуцированный вакцинацией антистафилококковой вакциной, стал причиной специфического заражения оперированных пациентов именно тем возбудителем, от которого их вакцинировали.

Интерфероны. Под интерферонами понимают группу сходных по свойствам белков-цитокинов, подавляющих внутриклеточное размножение вирусов. Интерферон-альфа и интерферон-бета продуцируются лейкоцитами и фибробластами; гамма-интерферон – продукт CD4 Т-клеток воспаления, CD8 Т-клеток, натуральных киллеров. Врожденная недостаточность системы интерферона снижает способность фагоцитирующих клеток противодействовать размножению бактериальных возбудителей инфекционных болезней. Вспышки болезней, вызванные малопатогенными микро-

¹⁰ См. главу 2.

¹¹ Из статьи не понятно, в какой стране проводились эти эксперименты.

бактериями *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae*, *M. avium*, *M. smegmatis*, бациллы Кальмета-Герена (*M. bovis*) и др., являются следствием присутствия в человеческих популяциях какого-то порогового количества людей с мутациями в следующих четырех генах: *IFN-гаммаR1* (рецептор гамма-интерферона 1), *IFN-гаммаR2* (рецептор гамма-интерферона 2), *IL-12Rбета1* (рецептор бета1 интерлейкина-12) и *IL-12p40* (Marquet S., Schurr E., 2001; Hill A., 1999).

Ген *IFN-гаммаR1* расположен в регионе хромосомы 6q22q23. Различные мутации гена приводят к разным последствиям. Например, если ген *IFN-гаммаR1* полностью утратит способность к экспрессии белков, формирующих рецептор, то на поверхности клетки такого рецептора не будет. Известны также мутации, приводящие к экспрессии на клеточной поверхности мутантных белков, способных связывать *IFN-гаммаR1*, однако не трансдуцирующих сигнал по сигнальным путям клетки (Jouanguy E. et al., 1999).

Мутантный ген *IFN-гаммаR1* обычно обнаруживают у родственников в семьях больных туберкулезом (Newport M. et al., 1996ЭП). В зависимости от типа наследования (рецессивного и доминантного) и этнической принадлежности человека, носителя мутации, меняется клиника осложнения и уменьшаются шансы на возможность эффективной терапии. У представителей французского этноса мутация гена *IFN-гаммаR1* приводит к диссеминации BCG и летальному лептоменингиту (Jouanguy E. et al., 1997); у японцев – к тяжелой форме BCG-остеомиелита (Sasaki Y. et al., 2002), что, возможно, связано с относительной генетической однородностью японского этноса, изолированного проживающего на островах уже более тысячи лет. Полная инактивация гена *IFN-гаммаR1* приводит к развитию летальной лепроматоидной BCG-инфекции (Jouanguy E. et al., 1997). На рис. 24 на примере трех семей показан процесс накопления в популяции людей с мутациями гена *IFN-гаммаR1*.

Внешне процесс накопления в популяции людей с мутациями гена *IFN-гаммаR1* будет проявляться учащением случаев осложнений, возникающих у детей после вакцинации BCG, что ошибочно можно принять за результат плохого контроля качества вакцины производителями. Процесс накопления мутаций в гене *IFN-гаммаR1* далеко не случаен, так ген располагается в участке хромосомы, участвующем в ее репликации, где высока вероятность возникновения спонтанных мутаций вследствие ошибок в спаривании нуклеотидов¹² (Jouanguy E. et al., 1999).

В двух независимых клинических исследованиях обнаружена ассоциация двух несинонимичных снипов в гене метилентерахлоридфолатредуктазы

¹² Такие процессы называются *транзигациями* – это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на другое пуриновое основание (аденин на гуанин или наоборот).

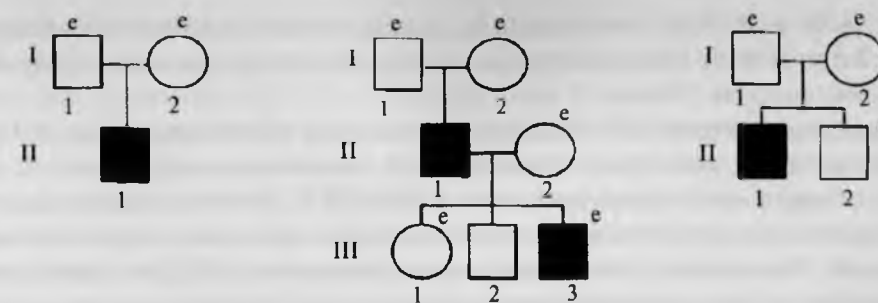


Рис. 24. Процесс накопления в популяции людей с мутациями гена *IFN-гаммаR1* на примере родословных трех японских семей.

Поколения обозначены римскими цифрами, индивидуумы – арабскими цифрами. Пациенты с доминирующей частичной недостаточностью *IFN-гаммаR1*, страдающие тяжелым BCG-остеомиелитом или подверженностью к микобактериальным инфекциям, показаны черными квадратами. e (examined) – проведено генетическое исследование на наличие мутации в гене *IFN-гаммаR1*. Только у одного родственника обнаружено аутосомно-доминантное наследование мутации, у остальных они возникали спонтанно

(methylene tetrahydrofolate reductase gene)¹³ и двух снипов в гене фактора регуляции интерферона (*IFN regulatory factor-1 gene*)¹⁴, с тяжелыми осложнениями (лихорадка, лимфоаденопатия или генерализованная сыпь), развивающимися после вакцинации живой оспенной вакциной APSV (Aventis Pasteur smallpox vaccine) (Reif D. M. et al., 2008).

Клеточные рецепторы, не относящиеся к цитокиновым

Такое деление рецепторов, участвующих в иммунных ответах на патогенные микроорганизмы, условно. В данной работе оно проведено для отделения иммунных реакций, управление которыми осуществляется низкомолекулярными белками – цитокинами, от тех которые вызываются непосредственным взаимодействием патогенного микроорганизма с рецепторами клеток.

Толл-подобные рецепторы – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Известно 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатура-

¹³ *Метилентетрагидрофолатредуктаза* (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) – внутриклеточный фермент, играющий ключевую роль в метаболизме фолата и метионина. Необратимо преобразует 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат.

¹⁴ Факторы регуляции интерферонов (interferon regulatory factors, IRF) – белки, регулирующие транскрипцию интерферонов. IRF1 – транскрипционный активатор гена бета-интерферона.

ми от TLR1 до TLR13. У человека обнаружено 10 толл-подобных рецепторов (от TLR1 до TLR10). Они играют роль «моста» между врожденным и адаптивным иммунитетом (Dhiman N. et al., 2008).

Благодаря снипам TLR обладают выраженной полиморфностью. N. Dhiman et al. (2008) при генотипировании 190 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, обнаружили 6 вариантов снипов в генах TLR. Их роль в иммунных ответах на вакцинацию изучена у пациентов, вакцинированных живой коревой вакциной. Установлено, что гетерозиготные варианты rs3775291 (Phe412Leu) и rs5743305 (-926 п.о. в промоторном регионе гена) TLR3 ассоциированы со слабыми антительными и лимфопротеративными ответами ($p \leq 0,02$) на двукратную вакцинацию. Гетерозиготные варианты rs4986790 (Gly299Asp) и rs4986791 (Ile399Thr) в гене TLR4 демонстрируют высокий уровень секреции IL-4 ($p \leq 0,02$). Гетерозиготные варианты снипов в TLR5 (rs5744174) и TLR6 (rs5743818) ассоциированы с высокими уровнями секреции IFN-гамма ($p \leq 0,02$).

Рецепторы SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) и CD46 (membrane cofactor protein). Рецепторы SLAM расположены на мембране лимфоцитов и стимулирует T- и B-лимфоциты, рецептор CD46 экспрессируется всеми клетками тканей человека, кроме эритроцитов, и выполняет функцию кофактора фактора комплемента I, сериновой протеазы, которая защищает аутологические клетки против атаки системой комплемента с помощью протеолиза факторов C3b и C4b, прикрепляющихся к ткани. С обоими рецепторами взаимодействует вирус кори. G. A. Poland et al. (2009) показали, что минорные аллели rs3796504 и rs164288 SLAM-гена ассоциированы с дозозависимым четырехкратным снижением IgG-антител в сыворотке крови детей, вакцинированных живой коревой вакциной. Снип (rs2724384), расположенный в интронном участке гена CD46, ассоциирован с двукратным дозозависимым снижением IgG-антител в сыворотке крови после вакцинации живой коревой вакциной.

Рецепторы витаминов A (retinoic acid receptor, RAR) и D (vitamin D receptor, VDR). Витамин A (ретинол), витамин D (холекальциферол) и их рецепторы – важные регуляторы иммунных ответов на возбудители инфекционных болезней. Метаболиты витаминов A и D, такие как ретиноевая кислота (retinoic acid) и 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25-dihydroxyvitamin D3) соответственно, обладают самостоятельным иммунорегуляторным действием (Ovsyannikova I.G. et al., 2012).

Известен один тип рецептора для витамина D – рецептор мембраны ядра клетки VDR/RXRA; и три типа рецепторов ретиноевой кислоты, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов для гормонов: альфа-рецептор ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor alpha, RARA), бета-рецептор ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor beta, RARB) и гамма-рецептор ретиноевой

кислоты (retinoic acid receptor gamma, RARG). Благодаря наличию снипов в промоторных и интронных областях, гены рецепторов витаминов A и D гетерогенны (Ovsyannikova I.G. et al., 2012).

Рецептор витамина D образует гетеродимер (hetero-dimer) с ретиноидным альфа-X-рецептором клеточного ядра (nuclear retinoid X receptor alpha, RXRA). Посредством рецептора VDR/RXRA модулируются цитокиновые ответы T-клеток. Мутация в гене, кодирующем мембранный белок, формирующий рецептор, приводит к врожденной низкой усвояемости витамина D. Одновременно этот генотип ассоциируется с повышенным риском развития остеопорозов. Полиморфизмы гена рецептора витамина D связаны с повышенной восприимчивостью человека к ВИЧ-1, вирусу гепатита B (HBV), человеческому T-лимфотропному вирусу первого типа (HTLV-1) и микобактериям, вызывающим туберкулез (McNicholl J., 1998; Bellamy R. et al., 1999).

Установлено статистически достоверное снижение выраженности гуморальных (титры специфических антител в сыворотке крови) и клеточных иммунных ответов (содержание IL-2, IL-6, IL-10, IFN-альфа, IFN-гамма и TNF-альфа в сыворотке крови) на коревую вакцину у здоровых детей белой расы с поврежденными снипами генами рецепторов витаминов A и D (Ovsyannikova I. G. et al., 2012).

Врожденная недостаточность функции фагоцитоза

В хромосоме 2q35 человека идентифицирован ген *NRAMP1* (natural resistance-associated macrophage protein gene 1, другое название *SLC11A1*), гомологичный мышиному *Bcg-гену*, который придает мышам резистентность к бациллам Кальмета–Герена и к возбудителю лепры. Биохимическая функция белка полностью не ясна, но есть основания считать, что он способствует функции фагоцитоза у макрофагов и «представлению» ими антигенов T-хелперам. Первые прямые доказательства причастности мутантных аллелей этого гена к развитию проказы получены при изучении эпидемиологии болезни среди населения Южного Вьетнама (Abel L. et al., 1995). Отдельные аллели гена с высокой частотой преобладают в восточно-африканской популяции, но редко встречаются в европейских. Это наблюдение может частично объяснить более высокую, в сравнении с другими этническими группами, чувствительность восточных африканцев к туберкулезу (McNicholl J. 1997). Нетранслируемый ген *NRAMP1* у жителей Гамбии ассоциируется с открытыми формами легочного туберкулеза и, следовательно, с передачей *M. tuberculosis* по эпидемической цепочке – от одного заболевшего к другому (Hill A., 1999). Установлена ассоциация N02C-аллели *NRAMP1* у детей различных этнических групп, живущих в Большом Хьюстоне (США), со злокачественным течением туберкулеза (Malik S. et al., 2005). Выявлена ассоциация мутантных аллелей этого гена с диссеминацией у детей вакцины BCG (Alm J.S. et al., 2002).

Маннозо-связывающий лектин (mannose-binding lectin 2, MBL2)

Кальций-зависимый маннозо-связывающий лектин сыворотки крови связывается с терминальными маннозными группами на поверхности различных бактерий и вирусов. Тем самым он инициирует активацию комплемента (классический путь) и механизм опосредованного фагоцитоза (opsonophagocytosis), независящего от антител и C1q (одна из трех субъединиц белка C1 комплемента, в ее составе имеется рецептор для связывания с Fc-фрагментом антитела). Мутация в экзоне 1 *MBL2* снижает концентрацию MBL в сыворотке, вероятно, вследствие интерференции с олигомеризованным белком. Низкие уровни MBL могут быть связаны с рекуррентными инфекциями у детей. Мутация в экзоне 1 у отдельных этнических групп ассоциируется с менингеальным туберкулезом (*Hoal-Van H. et al., 1999*). *L. Pöyhönen et al (2013)* получили данные, позволяющие им предположить, что низкое содержание MBL в сыворотке крови детей ассоциировано с риском развития у них BCG-остеитов.

Возможная ассоциация аллелей генов, участвующих в регулировании иммунного ответа с осложнениями, возникающими после вакцинации

Приведенные данные показывают фрагментарную изученность роли отдельных аллелей генов человека в ответах иммунной системы на возбудители инфекционной болезни или вакцинацию. В то же время участие отдельных генов в иммунных ответах может носить универсальный характер (гены *TNF-2*, *NRAMP1* и др.). Полиморфизмы генов *IL-1*, *IL-4* или *IL-18* являются причиной сходных поствакцинальных осложнений у пациентов после иммунизации MMR-вакциной, живой оспенной вакциной и др. (*Usonis V. et al., 1999*; *Vestergaard M. et al., 2004*; *Stanley S.L. et al., 2007*). Поэтому в табл. 10 нами указана помимо известной, еще и их возможная ассоциация с осложнениями, развивающимися после вакцинации.

Таблица 10

Аллели генов, участвующих в регулировании иммунного ответа у человека и возможная их ассоциация с осложнениями, возникающими после вакцинации

Аллель	Нарушение иммунного ответа	Установленные осложнения при инфекционном или поствакцинальном процессах*	Возможные осложнения после вакцинации
1	2	3	4
MHC II DRB1*11	Пониженная секреция интерферона-гамма и IL-2 макрофагами в ответ на антигенную стимуляцию	Переход острой стадии Ку-лихорадки в хроническую, развитие эндокардитов	Развитие эндокардитов после вакцинации живыми вакцинами

1	2	3	4
MHCI A1-B8-DR3	Повышенная продукция TNF макрофагами в ответ на инфекцию	Развитие шока при инфицировании хантавирусом Puumala	Развитие шоковых состояний в ответ на введение инактивированных и химических вакцин, развитие ассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами
MHCII DR2 и DR	Нарушение клеточного Т-клеточного ответа на микобактерии	Ассоциируются с легочным туберкулезом и туберкулоидной проказой	Генерализация BCG
MHCII DRB1*03, DQA1*0201, DRB1*07-DQB1*02-DPB1*02, DRB1*07-DQB1*03-DPB1*04 и MHC I B8, B13 и B44, B58	Недостаточность системы гуморального иммунитета	Низкий титр специфических антител после однократной вакцинации живой коревой вакциной	Слабые ответы со стороны системы гуморального иммунитета на введение вакцин любого типа
MHCII DQB1*0303	То же	Низкий титр специфических антител после однократной вакцинации живой паротитной вакциной	То же
MHCI A(*2402 и *6801)	Недостаточность системы клеточного иммунитета	Ассоциированы с низким содержанием в сыворотке крови IFN-гамма, который должен вырабатываться в ответ на вакцинацию живой вакциной против краснухи	Слабые ответы со стороны системы клеточного иммунитета на введение вакцин любого типа
MHCII DQB1*0603-9/14	Недостаточность системы гуморального иммунитета	Антител в ответ на вакцинацию субъединичными гриппозными вакцинами не образовывалось	Слабые ответы со стороны системы гуморального иммунитета на введение вакцин любого типа
MHCI: B*3701, B*4001, B*5301, B*5601, C*0102, C*0702 и C*0801	Недостаточность системы клеточного иммунитета	Низкие уровни в сыворотке крови IFN-гамма в ответ на вакцинацию живой оспенной вакциной Dryvax™	Слабые ответы со стороны системы клеточного иммунитета на введение вакцин любого типа

1	2	3	4
MHCII DRB1*03, DRB1*07 и DQB1*03	Недостаточность системы гуморального иммунитета	Антитела в ответ на введение вакцины против гепатита В не образуются	Слабые ответы со стороны системы гуморального иммунитета на введение вакцин любого типа, хронизация инфекционных процессов
TNF*2	Более сильный транскрипционный активатор, способствующий увеличению экспрессии TNFальфа	Развитие церебральных форм малярии, развитие шока в ответ на инфекцию, вызванную хантавирусом, быстрое прогрессирование проказы и легочной формы туберкулеза, фатальные исходы менингококковых инфекций	Развитие шоковых состояний в ответ на введение инактивированных и химических вакцин, развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами
TNFα, IL1R, IL6, IL10, IL12RB2, IL12RB2 и IL12RB1	Снипы, подавляющие экспрессию генов	Слабые гуморальные и клеточные ответы на введение живых коревой и паротитной вакцин	Слабые ответы со стороны систем гуморального и клеточного иммунитета на введение вакцин любого типа
IL-2, IL-2Rγ, IL-12, IL12RB1	То же	Генерализация вакцины BCG	Развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами.
IL1, IL4, IL18	Снипы, усиливающие экспрессию генов	Развитие лихорадки (≥37.7°C) и миокардита у пациентов, вакцинированных оспенной вакциной Dryvax™	Осложнения в виде лихорадочных реакций на введение живых вакцин
NRAMP1	Врожденная недостаточность функции фагоцитоза	Высокая чувствительность к туберкулезу, развитие открытых форм легочного туберкулеза, злокачественное течение туберкулеза	Развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами, генерализация BCG
IFN-γ R1	Врожденная недостаточность системы интерферона	Диссеминация малопатогенных микобактерий, развитие фатального лептоменингита после вакцинации BCG, развитие BCG-остеомиелитов	Развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами, генерализация BCG
VDR	Врожденная низкая усвояемость витамина D	Повышенная восприимчивость к ВИЧ-1, HBV, HTLV-1 и микобактериям. Развитие легочной формы туберкулеза и остеопороза	Развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами, генерализация BCG

1	2	3	4
TLR3 (гетерозиготные варианты rs3775291 и rs5743305)	Снипы, подавляющие экспрессию генов	Слабые гуморальные и клеточные ответы на введение живой коревой вакцины	Слабые ответы со стороны систем гуморального и клеточного иммунитета на введение вакцин любого типа
SLAM и CD46	То же	Слабые гуморальные ответы на введение живой коревой вакцины	Слабые ответы со стороны системы гуморального иммунитета на введение вакцин любого типа
MBL2 (мутация в экзон 1)	Снижение концентрации MBL в сыроворотке	Повышенная чувствительность к возбудителям рекуррентных инфекций у детей. У отдельных этнических групп ассоциируется с туберкулезом менингеальных оболочек. Повышенный риск развития BCG-остеитов	Развитие вакциноассоциированных инфекций после иммунизации живыми вакцинами, генерализация BCG

* По материалам настоящей главы.

Динамика эпидемического процесса, наиболее характерная для него клиническая картина болезни, эффективность и безопасность вакцинации, частота поствакцинальных осложнений, среди прочих факторов¹⁵ находятся в тесной зависимости от относительного количества в популяции лиц с дефектами (полиморфизмами) генов иммунной системы и систем, участвующих в патогенезе болезни. Полиморфизация таких генов происходит спонтанно, в результате образования снипов и делеций, распределяющихся в следующих поколениях в соответствии с законами Менделя. Снятие селективного давления на популяции людей со стороны возбудителей контагиозных циклических инфекций устранило механизмы, ограничивающие этот процесс. Темпы накопления полиморфизмов возрастают в относительно генетически однородных популяциях (жители островных государств) и в популяциях, практикующих браки между родственниками.

Иммунизация живой коревой вакциной малоэффективна у индивидуумов с MHC I B8, B13, B44, B58; MHC II DRB1*03, DQA1*0201 DRB1*07-DQB1*02-DPBI*02 и DRB1*07-DQB1*03-DPBI*04; снипами в генах, кодирующих рецепторы TLR3 (rs164288, rs3775291, rs3796504, rs5743305), SLAM (rs2724384) и CD46.

¹⁵ Среди таких факторов наиболее существенны: вирулентность возбудителя инфекционной болезни, наличие переносчиков возбудителя, наличие вакцинированной прослойки, параллельно протекающих эпидемических процессов, например, ВИЧ/СПИДа, Т-клеточного лейкоза, герпеса 1 и 2 типов.

Иммунизация живой паротитной вакциной малоэффективна у индивидуумов с МНС II *DQB1*0303* и снипами в генах *IL12RB2*, *IL12RB1*, *IL10* и *IL12RB2*.

Иммунизация живой вакциной против краснухи малоэффективна у индивидуумов с МНС-A (**2402* и **6801*).

Иммунизация вакциной против гепатита В малоэффективна у индивидуумов с МНС II *DRB1*03*, *DRB1*07* и *DQB1*03*.

Иммунизация гриппозными вакцинами малоэффективна у индивидуумов с МНС *DQB1*0603-9/14*.

Осложнения после вакцинации живой оспенной вакциной возможны у индивидуумов с МНС класса I: *B*3701*, *B*4001*, *B*5301*, *B*5601*, *C*0102*, *C*0702* и *C*0801*, и с отдельными гаплотипами *IL1*, *IL18*.

Диссеминация туберкулезной вакцины на основе штамма BCG у ребенка возможна при наличии снипов и делеций в генах: *NRAMP1*, *MBL* (развитие BCG-остеита), витамина D, *IL-2*, *IL-12*, *IFN-γ* и генов их рецепторов.

Расследование случаев поствакцинальных осложнений должно проводиться с учетом причастности к ним генетического фактора, включая помимо генов иммунной системы, выявление влияния на патогенез инфекционной болезни генетических дефектных физиологических систем организма человека.

5. Контрацептивные вакцины

История создания контрацептивных вакцин (117). Основные отличия контрацептивных вакцин от вакцин, используемых для специфической профилактики инфекционных болезней (120). Гормональная регуляция фертильности человека (120). Вакцины, блокирующие образование гамет (122). Вакцины, нарушающие функции гамет (130). Вакцины, блокирующие подвижность и жизнеспособность сперматозоидов (136). Вакцины, нарушающие формирование зародыша и его имплантацию в матку (140). Признаки скрытого применения вакцин контрацепции (149)

В публикациях ученых, разрабатывающих контрацептивные вакцины, обычно подчеркивается, что необходимость в них вызвана ростом численности населения планеты, особенно в странах Третьего мира¹. Ряд западных политиков, придерживающихся неомальтузианских взглядов (neo-malthusianism), высказались о необходимости сокращения численности населения через массовые вакцинации контрацептивными вакцинами (Engdahl F., 2007).

История создания контрацептивных вакцин

Началась в 1899 г. когда австрийский иммунолог Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner, 1868–1943) и русский ученый Илья Мечников (1845–1916), работавшие в Институте Пастера (Pasteur Institute, Париж), независимо друг от друга продемонстрировали, что инъекция гетероспецифической спермы может вызывать антительный ответ у экспериментального животного (Landsteiner K., 1899; Metchnikoff E., 1899). В 1929 г. Morris J. Baskin, клинический директор Комитета гигиены матерей Денвера (Denver Maternal Hygiene Committee, США), использовал человеческую сперму для временной стерилизации женщин. В 1937 г. им получен патент на неспецифическую сперматоксичную вакцину и способ ее получения (рис. 25).

Patented Dec. 28, 1937

2,103,240

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,103,240

NONSPECIFIC SPERMATOXIC VACCINE AND
PROCESS OF PRODUCING SAME

Morris J. Baskin, Denver, Colo.

No Drawing. Application July 6, 1925,
Serial No. 29,162

12 Claims. (Cl. 167-78)

Рис. 25. Титул патента Morris J. Baskin на неспецифическую сперматоксичную вакцину и способ ее получения

¹ См., например, работы Stevens V.C. (1978); Anil Suri (2004); Naz R.K. (2009).

Активным сторонником иммуноконтрацепции был британский ученый, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2010 г., Роберт Эдвардс (Robert Edwards, 1925–2013) (Edwards R.G., 1964), основной разработчик технологии экстракорпорального оплодотворения (Naz R.K., 2011b). С 1972 г. контрацептивные вакцины являются приоритетной программой Всемирной организации здравоохранения (WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction). В осуществлении программы принимает участие Фонд Рокфеллера (Rockefeller Foundation) (Grimes S. et al., 2005). До начала 1970-х гг. сперма являлась основным объектом исследований по поиску антигенных детерминант контрацептивных вакцин, предназначенных для людей и животных.

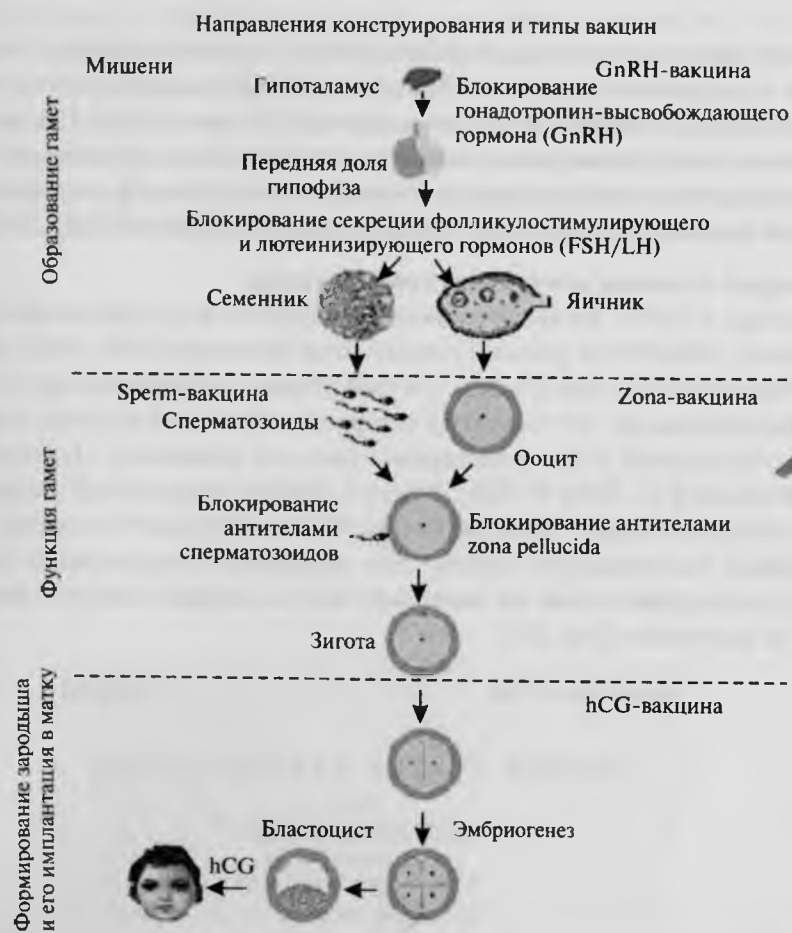


Рис. 26. Основные направления конструирования контрацептивных вакцин. На схеме показаны процесс оплодотворения и образования зародыша у человека, основные мишени контрацепции и типы контрацептивных вакцин

За последние 40 лет сложились три основных направления конструирования контрацептивных вакцин:

1) блокирующие образование гамет;

2) нарушающие их функцию;

3) нарушающие формирование зародыша и его имплантацию в матку (нарушающие процесс оплодотворения) (рис. 26).

В табл. 11 показан достигнутый на начало текущего десятилетия уровень конструирования и возможные ограничения для массового применения контрацептивных вакцин.

Таблица 11

Достигнутый на начало текущего десятилетия уровень конструирования контрацептивных вакцин и их возможные ограничения для массового применения*

Антиген	Пол вакцинируемого	Основные ограничения	Коммерчески доступные вакцины	Животные, у которых удалось осуществить контрацепцию	Использование у людей	
					Контрацепция	Возможное неконтрацептивное использование
1	2	3	4	5	6	7
Гонадотропин-релизинг-гормон (GnRH)	Мужской и женский	Развитие импотенции	Equity [®] , Improvac [®] , GonaCon [®] , ReproBLOC [®]	Самцы и самки вида кошачьих	Не исследовалась	Уменьшение продукции мужских половых гормонов при гипертрофии и раке простаты и чрезмерной гормональной редукции у женщин при фиброме матки, эндометриозе, полицистозе яичников, преждевременном наступлении половой зрелости
Фолликулостимулирующий гормон (FSH)	То же	Развитие олигоспермии	Нет	Человекообразные приматы	Случаи олигоспермии	Неизвестно
Лютеинизирующий гормон (LH)	То же	Развитие импотенции	Нет	Лабораторные животные и человекообразные приматы	Исследования не проводились	Неизвестно
Человеческий хорионический гонадотропин (hCG)	Женский	Трудно достичь высокого титра антител	Нет	Человекообразные приматы	Положительный результат	hCG-секретирующие опухоли

1	2	3	4	5	6	7
Антигены Zona pellucida (ZP)	То же	Вызывает необратимый оофарит	Spray-Vac™ и IVT-PZP*	Шесть видов диких животных, собаки, человекообразные приматы	Исследования не проводились	Может быть найдено применение при лечении рака яичников
Антигены спермы	Мужской и женский	Ограничения неизвестны	Информация отсутствует	Различные лабораторные животные и человекообразные приматы	Ожидаются положительные результаты	Может быть найдено применение при лечении рака яичек

* По R. K. Naz (2011б)

Основные отличия контрацептивных вакцин от вакцин, используемых для специфической профилактики инфекционных болезней

В 1978 г. V. C. Stevens (1978) сформулировал два основных отличия контрацептивных вакцин от традиционных.

Во-первых, антигены контрацептивных вакцин могут быть выбраны только из биологически активных молекул, в норме не вызывающих иммунный ответ. Т.е. основной задачей разработчиков таких вакцин является либо нарушение иммунологической толерантности к таким молекулам, либо придание им «перекрестной активности» к молекулам, участвующим в репродуктивной функции человека.

Во-вторых, контрацептивные вакцины должны блокировать развитие беременности на прогнозируемый период времени.

Гормональная регуляция фертильности человека

В основе регуляции фертильности человека находится действие гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадорелин, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-фактор, gonadotropin-releasing hormone, GnRH; luteinizing-hormone-releasing hormone, LHRH) и индуцируемых им гонадотропных гормонов передней доли гипофиза: фолликулостимулирующего гормона (фоллитропин, folliclestimulating hormone, FSH) и лютеинизирующего гормона (лютеотропин, лютотропин, lutropin, lutrophin, luteinizing hormone, LH).

GnRH образуется секреторными клетками гипоталамуса (отдел промежуточного мозга). Гипоталамус формирует с гипофизом единый функциональный комплекс. GnRH непосредственно взаимодействует со специфическими рецепторами клеток-гонадотропов, расположенных в передней доле гипофиза, и вызывает усиление секреции FSH и LH. В большей степени GnRH влияет на секрецию лютеинизирующего, чем фолликулостимулирующего гормона. Благодаря действию FSH и LH на гонады, GnRH играет важную роль в регуляции репродуктивной функции у человека и животных. Он индуцирует син-

тез половых стероидных гормонов, сперматогенез и созревание фолликулов, влияет на сексуальное поведение (Pau K.Y., Spie H.G., 1997).

FSH стимулирует у женщин развитие интерстициальной ткани яичников и овуляцию, что приводит к усиленной секреции женских половых гормонов – эстрогенов. У мужчин FSH вызывает развитие семенных канальцев, стимулирует сперматогенез и секрецию мужских половых гормонов – андрогенов.

Действие FSH и LH взаимосвязано и синергично. Под влиянием FSH созревающие фолликулы синтезируют эстрогены, среди которых наибольшее значение имеет эстрадиол. Одновременно FSH индуцирует в фолликулах экспрессию рецепторов к LH. В результате, к моменту созревания фолликула повышение уровня эстрадиола становится настолько высоким, что приводит к активации гипоталамуса (т.е. GnRH) по принципу положительной обратной связи и интенсивному высвобождению LH и FSH гипофизом. Повышение уровня LH запускает овуляцию, при этом из яичника не только высвобождается яйцеклетка, но и инициируется процесс лютеинизации – превращения остаточного фолликула в жёлтое тело², которое в свою очередь начинает вырабатывать прогестерон для подготовки эндометрия к возможной имплантации. LH необходим для поддержания существования жёлтого тела примерно в течение 14 суток. В случае наступления беременности лютеиновая функция будет поддерживаться действием гормона трофобласта – хорионического гонадотропина (HCG). LH стимулирует клетки в яичниках, продуцирующие андрогены и предшественники эстрадиола.

HCG начинает образовываться плацентой плода с первых часов беременности. Его продукция возрастает в несколько тысяч раз к 7–11 неделе, затем постепенно снижается. Благодаря секреции значительных количеств HCG жёлтое тело, в норме существующее около 2 недель в течение каждого менструального цикла, у беременных не подвергается рассасыванию и остается функционально активным в течение всего срока беременности. Причём жёлтое тело у беременных под влиянием HCG производит большие количества прогестерона, физиологически невозможные в норме в небеременном организме. Схема гормональной регуляции фертильности человека приведена на рис. 27.

HCG обладает биологическими свойствами как LH, так и FSH, и связывается с рецепторами к гонадотропинам обоих типов. Лютеинизирующая активность у HCG значительно преобладает над фолликулостимулирующей. По лютеинизирующей активности он значительно превосходит «обычный» LH, производимый передней долей гипофиза.

² Желтое тело (corpus luteum) – временная железа внутренней секреции в женском организме, образующаяся после овуляции и вырабатывающая гормон прогестерон. Название жёлтое тело получило благодаря жёлтому цвету своего содержимого.



Рис. 27. Гормональная регуляция фертильности человека

Овечьи и человеческие гонадотропины (LH, FSH) структурно сходны между собой. Антитела к этим гормонам обладают перекрестной нейтрализующей активностью (Moudgal N.R., Sheela Rani C.S., 1983; Moudgal N.R. et al., 1988).

Вакцины, блокирующие образование гамет. К ним относятся вакцины, блокирующие действие GnRH; FSH и LH.

Вакцины на основе гонадотропин-рилизинг-гормона. GnRH представляет собой декапептид с ММ 1182 Д, общий для большинства млекопитающих. Установлена важная роль первых трех аминокислотных остатков в молекуле GnRH для проявления им биологической активности и боковых цепей аминокислотных остатков в положениях 2, 3 и 6 для связывания с рецепторами клеток-гонадотропов. Модификация аминокислот в этих положениях позволила получить высокоактивные и длительно действующие аналоги GnRH.

Из-за небольшой ММ и простоты строения молекулы антигенные свойства GnRH минимальны. В некоторых работах его рассматривают как гаптен (Saenziturriaga L., 2012). Наименьшая ММ веществ, против которых удалось получить антитела без их присоединения к другим, более крупным молекулам, составляет примерно 1000 Да (вазопрессин, ангиотензин). Поэтому конструирование вакцин фертильности на основе GnRH пошло по пути повышения его антигенных свойств. В конце 1980-х гг. для решения этой технической

задачи³ использовалось конъюгирование GnRH с иммуностимулирующими носителями, в качестве которых обычно использовали дифтерийный и столбнячный токсиды, В-субъединицу экзотоксина А псевдомонад. Например, с носителем, имеющим ММ до одного мДа, ковалентно сшивали от двух до семи молекул GnRH (Shirubaasa D.D. et al., 1987; Talwar G.P. et al., 1990). В вакцинную композицию включали масляные и поликатионные адъюванты (Anthony M.B. et al., 1991), FSH и LH (Roy B.M., 1988) и др.

В 1990-х гг. разработчики вакцин фертильности стали увеличивать плотность антигенных эпитопов путем получения методами генной (Roy B.M. et al., 2000) или белковой инженерии мультимерных (до 12 молекул GnRH) или тандемных форм GnRH. Затем их конъюгировали с высокоиммуногенными носителями (Potter A.A., Munnis J.G., 2000) либо смешивали с эффективными адъювантами, например, с полным адъювантом Фрейнда (Meloan R.H., Wensing C.J., 1992)⁴. Открытие в 1997 г. второй формы GnRH, названной GnRH-II (соответственно, первая его форма, в тех случаях, когда сравнивается их действие, обозначается как GnRH-I), показало, что управление фертильностью со стороны гипоталамуса является значительно более сложным процессом, чем считалось ранее. GnRH-I и GnRH-II синтезируются разными нейронными системами и отличаются друг от друга по антигенным свойствам (рис. 28).

Предполагается, что основная роль GnRH-I-нейронов в гаметообразовании заключается в периодической стимуляции синтеза LH (созревание гамет и синтез половых стероидных гормонов), в то время как основная роль GnRH-II-нейронов – преовуляторные выбросы LH (Urbanski H., 2012). Открытие двух форм GnRH привело к созданию вакцин, представляющих их композиции (GnRH-I/GnRH-II). Такие вакцины разрабатываются для лечения рака простаты у людей и кастрации животных (Hans M.R., Berendina O.H., 2004).

Однако вакцины, включающие иммуностимулирующие носители и адъюванты, имеют ряд серьезных недостатков, проявляющихся при массовом применении. Адъюванты вызывают образование абсцессов и гранулем, им-

³ Термины «техническая задача» и «технический уровень» взяты из практики патентных исследований и патентования изобретений (ГОСТ Р15.011-96; Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретения и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретения // «Российская газета», 2008, 25 июня).

⁴ Адъюванты Фрейнда: *неполный адъювант* представляет собой водно-жировую эмульсию, содержащую вазелиновое масло, ланолин и эмульгатор. Депонирует антиген и усиливает его захват фагоцитами. *Полный адъювант* включает в себя, кроме вышеперечисленных компонентов, ВССГ или мурамилдипептид. Это позволяет ему дополнительно активировать макрофаги и костимулировать Т-клетки.

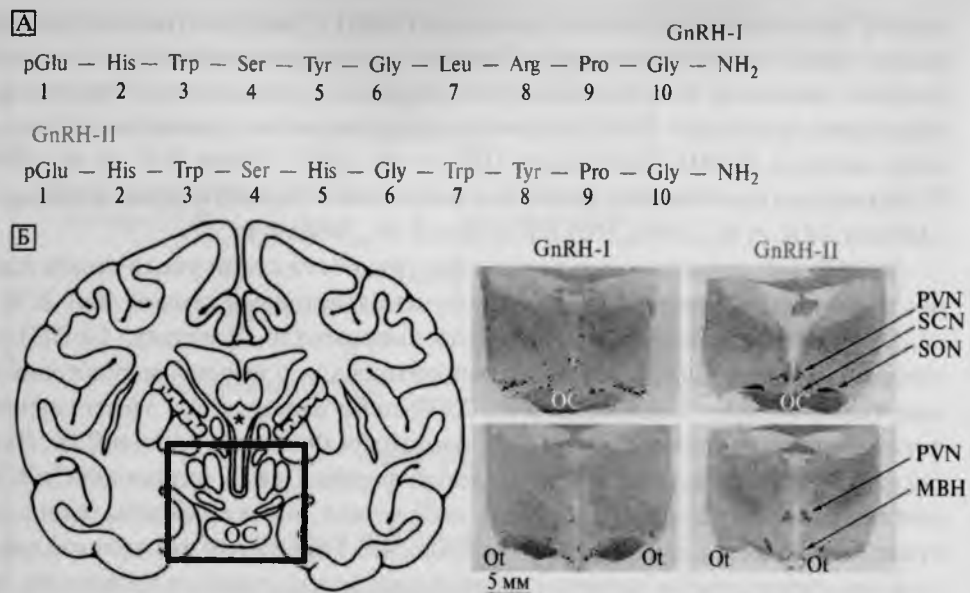


Рис. 28. Молекулярная структура GnRH-I и GnRH-II.

А. Сравнение аминокислотных последовательностей GnRH-I и GnRH-II. Сходство аминокислотных последовательностей 70%. Б. Слева – квадратом обозначена гипоталамическая область мозга; справа – распределение GnRH-I и GnRH-II мРНК в гипоталамусе макаки-резус. SON – супраоптическое ядро; PVN – паравентрикулярное ядро; SCN – супрахиазматическое ядро; MBH – медиальная часть базального гипоталамуса; OC – зрительный перекрест; Ot – зрительный тракт

муностимулирующие носители – эффект доминирования, когда основной иммунный ответ приходится на них. Кроме того, сам процесс образования конъюгатов GnRH и носителей с использованием карбодиимидной реакции трудно предсказуем по получаемым конечным продуктам. Поэтому в прошлом десятилетии сформировались новые направления конструирования GnRH-вакцин:

- введение в антигенную композицию пептидов с эпитопами, распознаваемыми Th-хэлперами – белок F вируса кори, белок CSP возбудителей малярии и др. Такие композиции формировались путем слияния через спейсерную группу пептидов, обладающих выраженными антигенными свойствами, с GnRH (Grimes S. et al., 2005);

- использование в качестве антигена белковых структур рецепторов, специфических для GnRH (Bowen R. L., 2007);

- использование в качестве антигена слитых с GnRH гликозилированных белков (устранение эффекта доминирования иммуностимулирующего носителя в иммунном ответе на GnRH) (Saenziturriaga L., 2012).

Наиболее типичной для современных GnRH-вакцин является вакцина IMPROVAC®. В России она свободно продается для ветеринарных нужд. По техническому уровню соответствует разработкам второй половины 1980-х гг. Ветеринарные вакцины GonaCon®, Repro-BLOC® отличаются от нее составом адьювантной композиции и схемами применения.

Вакцина IMPROVAC®. Производится Pfizer Inc. (США). В основном успешно используется в свиноводческих хозяйствах для кастрации хряков и получения мяса «без запаха». Одна доза вакцины в качестве действующего вещества содержит 0,4 мг аналога GnRH, конъюгированного с дифтерийным анатоксином; 300 мг ДЭАЭ-декстрана в качестве адьюванта; 0,2 мг тиомерсала⁵ в качестве консерванта; мочевины и стерильную воду в качестве вспомогательных веществ. В результате вакцинации IMPROVAC® в сыворотке крови животного резко понижается уровень тестостерона, LH, FSH, снижается вес и уменьшаются размеры семенников, простаты. Клетки Лейдига⁶ пикнотизируются, их количество сокращается. Нарушается сперматогенез (атипичная форма сперматозоидов, утраты сперматозоидом головки, дефекты акросомы⁷ и др.). Аналогичные данные получены М. Hilbe et al. (2006). На рис. 29 показаны последствия иммунокастрации на примере половой системы хряка.

Вакцины на основе лютеинизирующего гормона. LH по строению похож на другие гормоны-гликопротеины: тиротропный гормон, HCG, FSH. Его MM 28,5 кДа. Гликопротеин представляет собой димерную структуру, состоящую из двух субъединиц альфа и бета, соединённых двумя дисульфидными мо-

⁵ **Тиомерсал** (тимерозал, мертиолят) – металлоорганическое соединение ртути ароматического ряда, используется как антисептик и как фунгицидное средство. Его добавляют в мыло, офтальмологические продукты, назальные спреи, вакцины и т.п. Использование тиомерсала в качестве консервирующего средства в вакцинах вызвало большую полемику, в результате которой он был запрещён в качестве компонента для массовых детских прививок в США, Европейском Союзе и некоторых других странах.

⁶ **Клетки Лейдига** – гормонпродуцирующие клетки млекопитающих, расположенные между семенными канальцами в семенниках, в них производится тестостерон и другие соединения андрогенного ряда, также в них образуется небольшое количество женских половых гормонов эстрогенов и прогестинов. Клетки Лейдига стимулируются LH.

⁷ **Акросома** (апикальное тельце, перфораторий) – органоид сперматозоида, расположенный в передней части его головки. Представляет собой мембранный пузырек, содержащий ферменты, растворяющие оболочку яйцеклетки – zona pellucida. При оплодотворении в результате воздействия на сперматозоид сигнальных веществ оболочки яйцеклетки и содержимого яйцевода происходит акросомная реакция, в ходе которой акросома сливается с наружной мембраной яйцеклетки и растворяет ее.



Рис. 29. Половая система хряка до и после иммунокастрации вакциной IMPROVAC®

стиками, к каждой из которых присоединены углеводные остатки. Альфа-субъединицы LH, тиротропного гормона, HCG, FSH идентичны и состоят из 92 аминокислотных остатков. Бета-субъединицы гормонов различаются. Бета-субъединица LH (121 аминокислота) определяет его биологическое действие, специфически взаимодействуя с мембранным рецептором. Она содержит ту же последовательность аминокислот, что и HCG, и стимулирует тот же самый рецептор. Однако HCG имеет 24 дополнительных аминокислоты, и оба гормона существенно отличаются друг от друга своими углеводными компонентами. Различная структура олигосахаридных фрагментов влияет на биологическую активность и скорость разрушения гормонов. Период полураспада LH составляет 20 мин., что короче, чем у FSH (3–4 ч.) и HCG (24 ч.).

Известно о двух направлениях конструирования вакцин на основе LH:

- 1) в качестве антигенной детерминанты используется его бета-субъединица;
- 2) в качестве антигенной детерминанты используется наружная часть рецептора клеток, специфически взаимодействующего с LH.

Прототипная вакцина создана в середине 1980-х гг. на основе бета-субъединицы LH и полного адьюванта Фрейнда. В опытах на нечеловекообразных приматах было показано ее контрацептивное действие (Spieler J., 1987). При вакцинации бычков вакциной на основе конъюгата LH с человеческим сывороточным альбумином достигнуто снижение тестостерона в сыворотке и редукция яичек (Schanbacher B.D., 1987; Jeyakumar M., 1995).

Антитела, полученные в результате вакцинации овечьим LH, оказались способными связывать LH приматов (обезьян и людей) и кроликов. При этом количество тестостерона в сыворотке крови через 8–16 недель после вакцинации снижалось на 90%, что приводило к азооспермии⁸. Через 15–18 недель после вакцинации количество сперматид⁹ в популяции (развивающиеся мужские половые клетки в период спермиогенеза) уменьшалось более чем на 90%; сперматоцитов¹⁰ (развивающиеся из сперматогониев¹¹ мужские половые клетки, предшественники сперматидам) – более чем на 50% (Suresh R. *Et al.*, 1995; Suresh R., Moudgal N.R., 1995).

В качестве антигена использовали аминокислотную последовательность рецептора, специфически взаимодействующего с LH на поверхности клетки-мишени. Результаты были получены противоречивые (Jeyakumar M. *et al.*, 1995; Jeyakumar M., Moudgal N.R., 1996). В последующие годы оба направления конструирования контрацептивных вакцин на основе LH не получили развития.

Вакцины на основе фолликулостимулирующего гормона. FSH – гликопротеин с ММ около 30 тыс. Да. Его молекула состоит из двух различных по структуре субъединиц (альфа-FSH и бета-FSH), нековалентно связанных друг с другом. Молекулы FSH человека и разных видов животных обладают значительной гомологией. Бета-цепь специфична для данного гормона, состоит из 118 аминокислотных остатков. Видовых различий в структуре альфа-субъединицы значительно больше, чем в структуре бета-FSH. Углеводная часть FSH составляет около 15% его ММ и характеризуется гетерогенностью. Каждая из субъединиц FSH содержит по две олигосахаридные цепи, соединенные с полипептидной цепью N-гликозидной связью, образуемой остатками N-ацетилглюкозамина и амидной группой остатков аспарагина. Олигосахаридные цепи необходимы для соединения субъединиц и поддержания надлежащей конформации молекулы. Также они защищают полипептидные цепи субъединиц от расщепления протеолитическими ферментами. Специфические биологические свойства FSH обусловлены бета-субъединицей, приобретающей биологическую активность после соединения с альфа-субъединицей.

⁸ Азооспермия – патологическое состояние, при котором в эякуляте отсутствуют сперматозоиды.

⁹ Сперматиды – мужские половые клетки на 4-й стадии развития. Обладают гаплоидным набором хромосом. Возникают в результате деления сперматоцитов второго порядка. В результате цикла структурных изменений превращаются в сперматозоиды.

¹⁰ Сперматоцит – мужской гаметоцит. В процессе сперматогенеза появляется из сперматогоний путём мейотического деления. Процесс происходит в семенных канальцах тестикул.

¹¹ Сперматогонии – диплоидные исходные мужские половые клетки.

Большая часть работ по изучению контрацептивной способности вакцин на основе FSH выполнена с использованием гормона овечьего происхождения. Антитела к овечьему FSH перекрестно реагируют с FSH других видов, в том числе и приматов (обезьяны, человек), но не дают перекрестных реакций с человеческими тиротропным гормоном и LH, имеющим большое сходство по альфа-субъединицам.

Толчком к разработкам вакцин на основе FSH стали исследования, выполненные в 1978–1979 гг. У обезьян, вакцинированных овечьим FSH, обнаружили тестикулярную дисфункцию, хотя никаких изменений в концентрации тестостерона в сыворотке крови не происходило (*Sheela Rani C.S. et al., 1978; Murty G.S.R.C. et al., 1979*). Конструирование вакцин велось по двум направлениям:

1) повышения иммуногенности FSH или его бета-субъединицы (участка бета-субъединицы, содержащего эпитоп, вызывающий образование антител к рецептору гормона), для чего гормон (бета-субъединицу или ее фрагмент) сорбировали на гидроокиси алюминия либо сшивали с дифтерийным анатоксином или натрий фтолат производным липополисахарида (*sodium pthalate derivative of lipopolysaccharide, SPLPS*);

2) получение вакцин на основе аминокислотной последовательностей рецептора (аминокислоты 1–134), специфически взаимодействующего с FSH на поверхности клеток-мишеней.

Сравнительное исследование антигенных свойств интактного FSH и его бета-субъединицы показало, что антитела к FSH обладают на порядок более сильным аффинным сродством, чем антитела к бета-субъединице. Однако *N. R. Moudgal* и *M. Jeyakumar et al. (1997)* рекомендовали разработчикам контрацептивных вакцин использовать бета-субъединицу с эффективным адьювантом, а не цельный FSH, так как в этом случае для иммунной системы вакцинированного человека создается меньшая антигенная нагрузка, обусловленная наличием неспецифических эпитопов у альфа-субъединицы гормона. Специфические антитела, образовавшиеся в результате вакцинации, связывают FSH в сыворотке крови до количеств, не определяемых стандартными иммунологическими методами.

Контрацепция, развивающаяся в результате вакцинации FSH и белком его рецептора, является следствием ухудшения качества спермы вакцинированного. Вакцинация белком рецептора FSH, выполненная в опытах на самцах обезьян, показала, что бесплодие может быть достигнуто без наступления азооспермии. Блокирование рецептора FSH существенно влияет на пролиферацию сперматогоний и продукцию сперматоцитов, но мейоз, этап, на котором происходит образование сперматид, оно не затрагивает. Благодаря значительному уменьшению количества сперматогоний, доступных для мейотического разделения, у вакцинированного значительно уменьшается коли-

чество сперматоцитов. В результате у него развивается олигозооспермия¹², но не азооспермия. Лишение тестикулрегуляторного воздействия гипоталамуса, осуществляемого посредством FSH, приводит к появлению в эякуляте незрелых сперматозоидов. Аналогичным образом меняется качество спермы после вакцинации FSH (табл. 12).

Таблица 12

Качественные показатели сперматозоидов обезьян, вакцинированных контрацептивной вакциной на основе фолликулостимулирующего гормона*

Показатель	Эффект
Количество в эякуляте	В 80% эякулята сокращено на 70%
Жизнеспособность	Снижена на 50%
Подвижность (gross motility)	Снижена на 40–50%
Проницаемость через гель	Снижена на 90% при 15 мм
Активность по акрозину промытых сперматозоидов	Снижена на 74%
Гиалуронидазная активность промытых сперматозоидов	Снижена на 34%
Активность циклического АМФ промытых сперматозоидов	Снижена на 42%
Активность АТФ промытых сперматозоидов	Повышена до 500%
Связывание с гомологичными ооцитами обезьян	Заметно ингибирована
Проникновение в zona-denuded яйцеклетки хомяка	Блокировано
Деконденсация хроматина сперматозоидов	Высокая чувствительность к дитиотреитолу, индуцированная деконденсацией хроматина
Содержание акросом у сперматозоидов	Значительно снижено

* По *N. R. Moudgal (1997)*.

В экспериментах по вакцинации добровольцев овечьим FSH было установлено, что в сыворотке крови не меняется концентрация таких гормонов, как LH, тиреотропный гормон, тестостерон, тироксин, трийодтиронин. FSH (в норме его содержание у мужчин 1–5 нг/мл) может не определяться стандартными иммунологическими методами на пике концентрации специфических антител. Изменения спермы такие же, как у вакцинированных FSH обезьян (см. табл. 12).

¹² Олигозооспермия – снижение количества сперматозоидов в эякуляте меньше, чем 20 млн/мл.

Ни первое, ни второе направление конструирования вакцин контрацепции на основе FSH не позволили добиться длительного мужского бесплодия. Вакцинация макак-резусов овечьим FSH привела у них к тяжелым нарушениям сперматогенеза в течение 1–2 лет, однако в течение 4,5 лет, несмотря на периодическое повторение вакцинации и олигозооспермию, произошло качественное (но не количественное) восстановление сперматогенеза и фертильности (Srinath B.R. et al., 1983; Nieschlag E., 1985). Причина, почему повторные прививки овечьего FSH не подавили необратимо сперматогенез, осталась неустановленной (Moudgal N.R. et al., 1988; Moudgal N.R. et al., 1997a; Moudgal N.R., 1997).

При вакцинации рецепторным белком контрацепция оказалась непродолжительной, не более 300 суток, и могла быть достигнута только после двух-трех инъекций антигена с адъювантом. При этом значительно снижалось количество сперматозоидов и их подвижность. Изменения количества тестостерона в сыворотке крови не наблюдалось (Murthy G.S.R.C., Srilatha N.S., 1996; Moudgal N.R. et al., 1997a). Оба направления не получили серьезного развития за последние годы.

В более поздней работе R. K. Naz (2011a) высказано сомнение в перспективности для медицинской контрацепции всего направления создания контрацептивных вакцин, блокирующих образование гамет, в связи с их выраженным влиянием на продукцию стероидных гормонов. По его мнению, такие вакцины широко будут использоваться только в ветеринарной практике для кастрации животных и в терапевтических целях в клинических ситуациях, требующих ингибирования секреции половых стероидов (миома матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз и преждевременное половое созревание – вакцины на основе GnRH и LH).

Вакцины, нарушающие функции гамет. К ним относятся вакцины, нарушающие присоединение сперматозоида к zona pellucida (ZP) ооцита и блокирующие подвижность и жизнеспособность сперматозоидов.

Вакцины на основе антигенов zona pellucida. ZP (ранее называлась *zona striata*, в русском языке соответствует термин «блестящая оболочка», используемый редко) – прозрачная эластичная гликопротеиновая оболочка вокруг плазматической мембраны яйцеклетки млекопитающих животных и человека. Ее толщина у человека составляет 5–10 мкм. Через нее свободно проникает вода и растворенные в ней вещества, антитела, ферменты и небольшие вирусы. В индивидуальном развитии яйцеклетки ZP образуются на стадии роста, когда она развивается в составе первичного фолликула. Гликопротеины ZP синтезирует яйцеклетка (рис. 30).

ZP преимущественно формируют три гликопротеина (ZP1, ZP2 и ZP3), показывающие разную подвижность в полиакриламидном гель-электрофорезе,

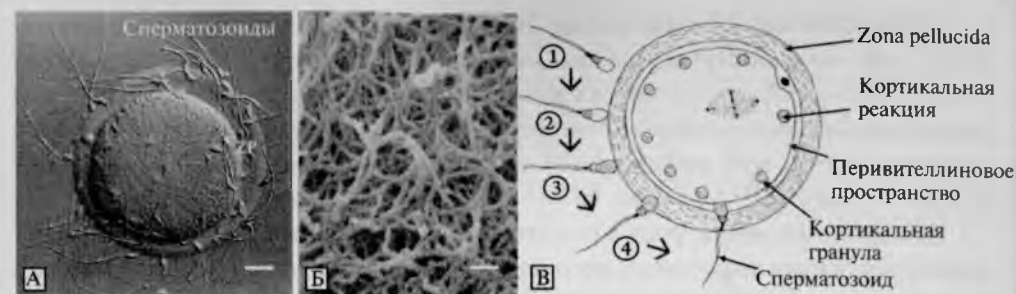


Рис. 30. Яйцеклетка в процессе оплодотворения.

А. Сперматозоиды, связанные с ZP яйцеклетки. Масштабная линейка соответствует 13 мкм. Б. Микрофотография ZP яйцеклетки, сделанная сканирующим электронным микроскопом. Масштабная линейка соответствует 200 нм. В. Схема, показывающая этапы оплодотворения. 1. Оплодотворение яйцеклетки начинается после связывания интактной акросомы сперматозоида с zona pellucida (ZP3). 2. Связывание сперматозоида с родственным рецептором на ZP3 индуцирует сигнальный трансдукционный каскад (signal transduction cascade), приводящий к акросомальной реакции. 3. Проникновение сперматозоида через матрикс zona pellucida. 4. Яйцеклетка и плазматическая мембрана сперматозоида сливаются, начинается развитие зиготы. Кортикальная реакция, развивающаяся после оплодотворения яйцеклетки, приводит к утрате zona pellucida связывающей активности в отношении сперматозоидов и предотвращает полиспермию

проводимом в присутствии додецилсульфата натрия (sodium dodecyl sulphate–polyacrylamide gel electrophoresis, SDS–PAGE). В составе ZP человека обнаружены четыре гликопротеина: ZP1, ZP2, ZP3 и ZP4. Классификация гликопротеиновых антигенов ZP формировалась применительно к разным объектам исследования в разное время, и поэтому в литературе встречаются разные наименования одних и тех же антигенов. Наиболее распространена «мышинная классификация», ее мы используем в данной работе. В табл. 13 приводятся примеры классификаций гликопротеиновых антигенов ZP.

Таблица 13

Классификации гликопротеиновых антигенов zona pellucida*

Различные млекопитающие**	Мыши	Кролики	Свиньи	Люди
ZPA	ZP2	rec75	ZP1, ZP2, ZP4	ZP2
ZPB	ZP1	rec55	ZP3a	ZPB
ZPC	ZP3	ZPC	ZP3b	ZP3

* По M. L. Martinez, J. D. Harris (2000).

** Крупный рогатый скот, кошки, собаки, макаки.

Гликопротеины ZP, выделенные из яйцеклеток различных видов млекопитающих, при сходстве структуры самих полипептидов, имеют различную подвижность в SDS-PAGE, что является следствием их различной посттрансляционной модификации, включающей гликозилирование. Гликопротеины ZP яйцеклетки человека (human zona pellucid, hZP) имеют следующую ММ: hZP1 (~100 кДа), hZP2 (~75 кДа), hZP3 (~55 кДа), hZP4 (~65 кДа) (Wassarman P.M., 2008).

ZP играет основную роль в распознавании и связывании сперматозоида с ооцитом, индукции акросомального эндоцитоза в zona-bound сперматозоида и препятствует проникновению более одного сперматозоида в яйцеклетку, т.е. блокирует полиспермию. ZP2 и ZP3 являются лигандами для рецепторов на головке сперматозоидов, ответственных за связывание с zona pellucida и запуск акросомной реакции. ZP3 индуцирует поглощение сперматозоида яйцеклеткой (Wassarman P.M., 2008).

После проникновения сперматозоида в яйцеклетку запускается каскад биохимических реакций, приводящих к опорожнению кортикальных везикул – мембранных пузырьков, содержащих литические ферменты. Содержимое кортикальных везикул выбрасывается наружу (в перивителлиновое пространство) и модифицирует zona pellucida таким образом, что последующие сперматозоиды уже не способны проникнуть через нее. Проникновение одного сперматозоида в яйцеклетку – необходимое условие для развития эмбриона¹³. Аминокислотные последовательности белков ZP человека и животных имеют большое сходство между собой (табл. 14).

Таблица 14

Сходство аминокислотных последовательностей белков zona pellucida человека и животных*

Семейство ZP	Вид	Длина полипептидной цепи	% идентичности с человеком
1	2	3	4
ZP1	Мышь	622	39
	Кролик	533	71
	Свинья	533	68
	Индийская макака	539	92
	Человек	565	–
ZP2	Мышь	733	60
	Кролик	672	72
	Свинья	716	64
	Индийская макака	745	94,2
	Человек	745	–

¹³ Эмбрион – стадия развития организма, начиная со стадии зиготы до рождения или выхода из яйцевых оболочек.

1	2	3	4
ZP3	Мышь	424	67
	Кролик	415	69
	Свинья	420	74
	Индийская макака	424	93,9
	Человек	424	–

* По R. K. Naz et al. (2005).

Представленные в табл. 14 данные объясняют гетероспецифичность антител, образующихся к гликопротеинам ZP разных видов животных и человека. Гликопротеины ZP свиньи (porcine zona pellucida, PZP) обычно используются как антигены выбора для изучения контрацептивного действия таких вакцин у людей и приматов (Naz R.K. et al., 2005). Сравнительные исследования контрацептивного действия гликопротеинов ZP человека, проведенные на макаках (*Macaca fascicularis*) и бабуинах (*Papio cynocephalus*), показали, что наиболее длительную контрацепцию (от 9 до 35 мес.) удается достичь при использовании ZP1 в качестве антигенного компонента вакцины (Martinez M.L., Harris J.D., 2000).

Данное направление конструирования контрацептивных вакцин активно развивалось в 1980-х гг., повторяя те закономерности развития, через которые прошли вакцины, блокирующие образование гамет. В качестве адъювантов использовался полный и неполный адъюванты Фрейнда, сквален, липосомы и др.; в качестве иммуностимулирующего носителя – дифтерийный токсид. Для получения высокоочищенных препаратов гликопротеинов, гены ZP клонировали в эукариотических и прокариотических организмах, и на их основе получали продуценты отдельных гликопротеинов (Aitken R.J. et al., 1981; Hsu C.T. et al., 2000; Gupta J.C. et al., 2004; Naz R.K. et al., 2005).

Одновременно накапливались сведения о поствакцинальных осложнениях, развивающихся через несколько месяцев после вакцинации гликопротеинами ZP. Схема представлений о процессе оплодотворения яйцеклетки, в соответствии с которой антитела конкурируют со сперматозоидами за специфические участки на поверхности ZP, и тем самими они блокируют его проникновение в яйцеклетку, не учитывала многие другие варианты событий, вызванные активизацией внутриклеточных сигнальных путей (рис. 31).

В конце 1980-х гг. было установлено, что у макак, вакцинированных ZP3 яйцеклетки свиньи (50 мкг) в полном адъюванте Фрейнда, достигался длительный контрацептивный эффект (не менее 540 суток – срок наблюдения) на фоне высоких титров антител к ZP3, но он сопровождался развитием дегенеративных изменений в яичниках (рис. 32).

Гистологическое изучение яичников, извлеченных из животных, вакцинированных ZP3 в полном адъюванте Фрейнда, показало заметное снижение количества фолликул. Яичники в основном содержали первичные фоллику-

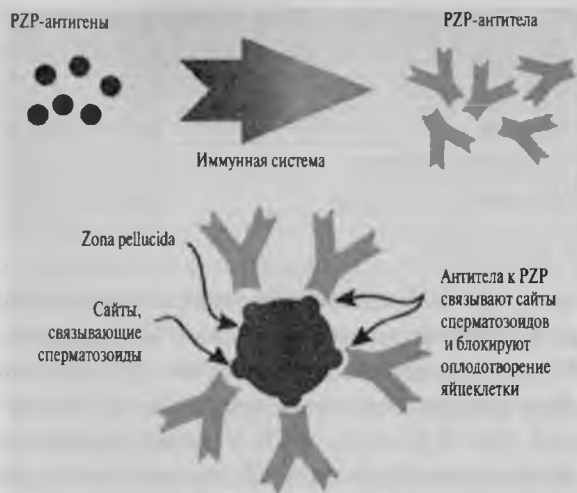


Рис. 31. Схема фармацевтической компании-производителя, иллюстрирующая контрацептивное действие вакцины SprayVac™.

Действие антител к ZP объясняется покупателю вакцины с доступных для понимания механических позиций. Однако при взаимодействии антитела с рецептором происходит не только его экранирование от сперматозоидов, но и активизация внутриклеточных сигнальных путей, приводящая к трудно прогнозируемым биологическим эффектам. В данном случае они проявляются дегенеративными изменениями яичников

лы, расположенные вдоль периферии кортекса. Вторичные фолликулы были значительно меньших размеров, чем в норме. Они выглядели как сотовые агрегаты, связанные через базальную пластинку. Эти остатки фолликулярной ткани находились в процессе рассасывания и были окружены фиброзной соединительной тканью и гиалиновым веществом¹⁴. Лейкоцитарной инфильтрации, характерной для хронического воспалительного процесса, не было отмечено (Upadhyay S.N. et al., 1989; Govind C.K., Gupta S.K., 2000).

Аналогичные результаты в те годы были получены другими исследователями, но у них оставалась надежда на то, что фолликулярные осложнения вызваны либо действием адъюванта, либо наличием при есей других белков, попавших в вакцину вместе с плохо очищенным первичным сырьем, получаемым исследователями на бойне (Sacco A.G. et al., 1987; Jones G.R. et al., 1992). С целью получения гомогенных препаратов гликопротеинов ZP использовали технологию рекомбинантной ДНК. Гены ZP клонировали и переносили в специальные клетки-продуценты, полученный продукт тщательно очищали

¹⁴ Гиалин – полупрозрачное стекловидное белковое вещество плотной консистенции, стойкое к действию кислот и щелочей, окрашивающееся кислыми красками.

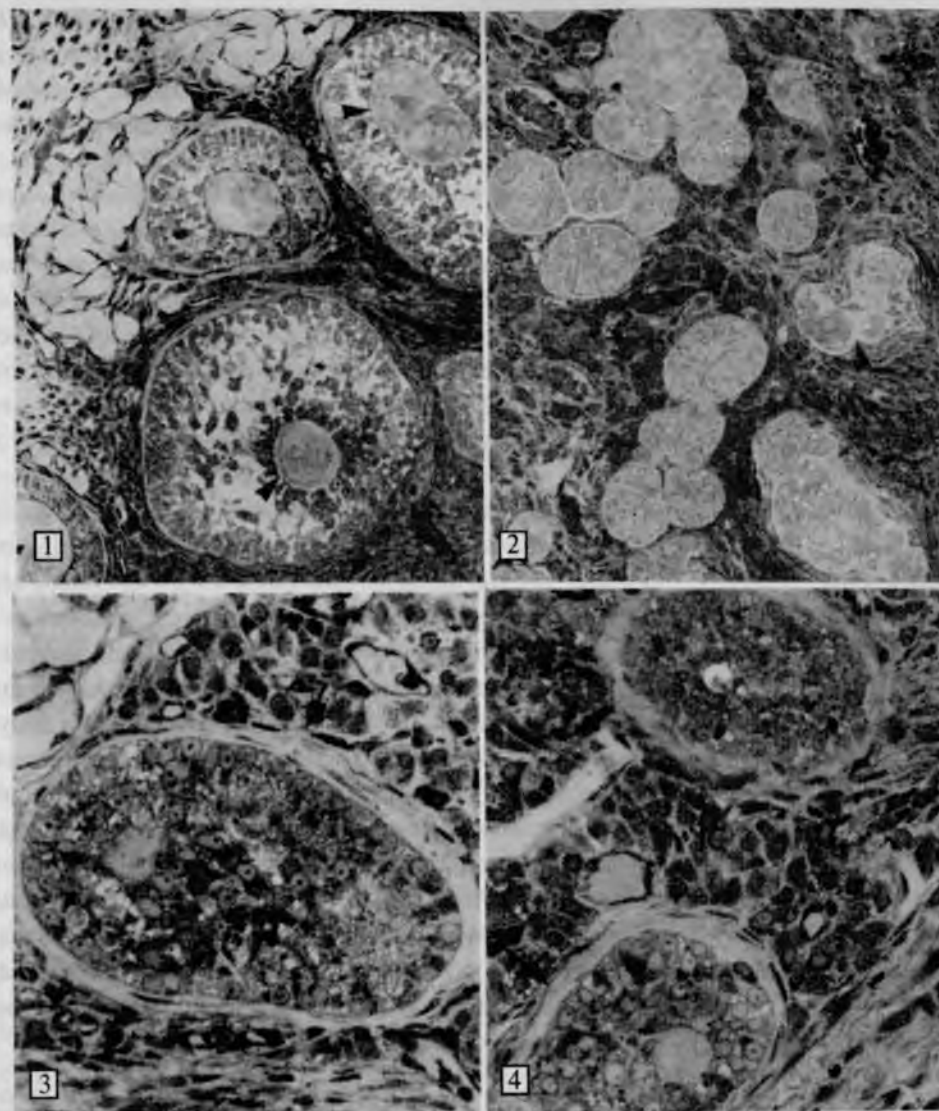


Рис. 32. Дегенеративные изменения яичников индийской макаки, вызванные вакцинацией ZP3 в полном адъюванте Фрейнда.

1. Фолликулы яичников без ооцитов с участками плотного матриксподобного материала. Увеличение в 800 раз. 2. Фолликулярная атрофия. Атрофированные овариальные фолликулы расположены в виде компактных клеточных агрегатов, имеющих вид сот. Стрелкой показан фолликул, подвергшийся резорбции. Увеличение в 1200 раз. 3 и 4. Атрофированные фолликулы, подвергшиеся резорбции. Стрелками показана фиброзная соединительная ткань и гиалиновый материал вокруг фолликул. Увеличение в 1800 раз

от примесей других белков и конъюгировали с дифтерийным токсиндом. Но результаты оказались разочаровавшими. Конкуренции со сперматозоидами за специфические участки на поверхности ZP не получилось. Развитие стерильности у вакцинированных собак сопровождалось дегенеративными изменениями яичников (Kerr P.J. et al., 1999; Srivastava N. et al., 2002).

Бабуины (*Papio anubis*), которым была введена экспериментальная вакцина на основе рекомбинантных обезьяньих (*Macaca radiata*) ZP1 и ZP2, конъюгированных с дифтерийным токсиндом, остались бесплодными уже после того, как из сыворотки их крови исчезли антитела к этим гликопротеинам. Гистологическое исследование яичников иммунизированных обезьян позволило установить наличие фолликул, подвергшийся обратному развитию или не достигнувших зрелости (atretic follicles), и дегенеративные ооциты, что объясняло бесплодие животных в отсутствие антител, специфических к ZP1 и ZP2 (Govind C.K., Gupta S.K., 2000).

Из ZP-вакцин наибольшее применение в ветеринарной практике нашли SprayVac™ и IVT-PZP (ImmunoVaccine Technologies™, IVT; Галифакс, Новая Шотландия, Канада). Вакцины предназначены для снижения фертильности диких животных кроме семейства кошачьих, содержат комплексы гликопротеинов ZP, полученных из яйцеклеток свиней путем водно-тепловой экстракции. В качестве адъюванта преимущественно используется полный адъювант Фрейнда или другие масляные адъюванты. Основное отличие вакцины SprayVac™ от IVT-PZP в том, что у нее антиген включен в липосомы (собственная запатентованная технология фирмы). Различаются способы приготовления антигенов, схемы вакцинации и состав адъювантов при первичной и бустерной вакцинациях. Блокируют фертильность животного на период от 22 мес. до 7 лет (в зависимости от вида животного, используемого адъюванта и схемы вакцинации) (Miller L.A. et al., 2009). По техническому уровню соответствуют разработкам второй половины 1980-х гг. В более поздних патентах на контрацептивные вакцины в качестве антигена ImmunoVaccine Technologies™ защищаются гликопротеины ZP, полученные по технологии рекомбинантной ДНК¹⁵.

Вакцины, блокирующие подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Это направление конструирования вакцин фертильности появилось в конце 1920-х гг. и с тех пор считается исследователями самым перспективным (Naz R.K., 2011a). Причина такого оптимизма основана на:

1) простоте самой идеи использования белков сперматозоидов в качестве антигенов для вакцинации как мужчин, так и женщин;

2) результатах ранних экспериментов M.J. Baskin (1932, 1937), показавшего возможность достижения временного бесплодия у мужчин и женщин, вакцинированных экстрактами спермы;

¹⁵ Например, R. Brown et al. (2004).

3) обнаружении антигенных свойств у спермы. Антитела к сперматозоидам находят у 70% вазэктомизированных¹⁶ мужчин (Liskin L. et al., 1983) и 2–30% случаев семейного бесплодия, ассоциированного с присутствием антител к сперматозоидам у мужчин и/или женщин (Ohl D., Naz R.K., 1995). Однако ожидания быстрого успеха в создании универсальной контрацептивной вакцины оказались слишком оптимистичны. В конце 1980-х гг. был идентифицирован только 1% белков сперматозоидов, и еще меньше было известно о том, какие из них доступны для действия антител (Spieler J., 1987).

По данным Anil Suri (2004) и R. K. Naz (2009; 2009a; 2011a), наиболее исследованными антигенами сперматозоидов, рассматриваемых специалистами как потенциальные антигены для вакцин фертильности, являются следующие:

SPAG9 (sperm associated antigen 9) – белок с ММ 79 кДа. Видимо находится в головке сперматозоида, так как специфическая к нему сыворотка склеивает сперматозоиды «головка к головке». Антитела к этому белку обнаружены у бесплодных женщин с нормальными эндокринными профилями и не имеющих сужения маточных труб. Антитела к SPAG9 перекрестно реагируют со спермой многих видов животных.

PH-20 (PH-20 antigen) – бифункциональный плазмемембранный белок спермы, обладающий гиалуронидазной активностью, позволяет акросоме сперматозоида пройти через слой клеток вокруг ооцита и благодаря акросомальной реакции связаться с zona pellucida. Вакцинация морских свинок обоим полов антигеном PH-20 приводила к бесплодию животных. Впоследствии было показано, что у самцов вместе с бесплодием развивался аутоиммунный орхит, проявлявшийся отсутствием сперматозоидов в придатке яичка¹⁷.

SP-10 – акросомальный специфический белок, обнаруженный у сперматозоидов людей, мышей, лис, обезьян (бабуинов и макак), крупного рогатого скота и свиней, входит в наружный акросомальный комплекс белков. В эксперименте в условиях *in vitro* антитела к белку SP-10 блокируют проникновение сперматозоидов в яйцеклетку хомяка.

Специфическая лактатдегидрогеназа яичек LDH-C4 (testis specific lactate dehydrogenase LDH-C4) – ферментативно активна тетрамерная форма фермента с ММ 140 кДа. LDH-C4 изучается уже более двух десятилетий, и поэтому хорошо охарактеризована. Считается очень перспективным антигеном

¹⁶ *Вазэктомия* – хирургическая операция, при которой производится перевязка или удаление фрагмента семявыносящих протоков у мужчин. Эта операция приводит к стерильности при сохранении половых функций. У мужчины после вазэктомии сохраняется половое поведение: либидо, эрекция, эякуляция. Но непроходимость семявыносящих протоков приводит к отсутствию в эякуляте сперматозоидов.

¹⁷ *Придаток яичка* (эпидидимис) – парный орган мужской половой системы, служащий для созревания, накопления и продвижения сперматозоидов.

для вакцин фертильности данного типа. Однако в экспериментах на яванских макаках, когда использовался конъюгат LDH-C4 с участком молекулы столбнячного токсина, включающим эпитоп для Т-клеток, снизить фертильность вакцинированных животных не удалось (Tollner T.L. et al., 2002).

MDC-белок (*metalloprotease/disintegrin/cysteine-rich protein*) – семейство интегральных мембранных белков, включающих различные по первичной структуре металлопротеиназо-подобные домены (*metalloproteinase-like domain*), также известные как ADAM-семейство белков (*ADAM family protein*). В фертильности играют роль белки семейства, синтезирующиеся в яйцках: фертилин бета (*fertilin beta*, ADAM 2), циритестин (*cyritestin*, ADAM 3; *tMDC I*), ADAM 5 (*tMDC II*), ADAM 6, ADAM 16 (*xMDC 16*), ADAM 18 (*tMDC III*), ADAM 20, ADAM 21, ADAM 24 (*testase 1*), ADAM 25 (*testase 2*), ADAM 26 (*testase 3*), ADAM 29 и ADAM 30. Пять из белков семейства ADAMs (фертилин бета, циритестин, ADAM 5, ADAM 16, ADAM 18) имеют отношение к процессу оплодотворения яйцеклетки и/или созреванию сперматозоидов. Их основная роль в процессе оплодотворения заключается во взаимодействии между плазматическими мембранами сперматозоида и яйцеклетки.

Фертилин бета (*fertilin beta*) – один из первых хорошо охарактеризованных «клеточных дезинтегринов» («*cellular disintegrins*»), т. е. белков, специфически взаимодействующих с интегринами и ингибирующих интегрин-зависимую клеточную адгезию. Вызывает слияние сперматозоида и яйцеклетки. Фертилин-бета является одной из субъединиц димеризованного антигена спермы (*dimeric sperm antigen*), который перекрестно реагирует с одним из антител, ингибирующих фертилизацию, известном как PH-30. Фертилин-бета и циритестин имеют сходные аминокислотные последовательности.

Белок DE (*protein DE; acidic epididymal glycoprotein, AEG*) – гликопротеин, ММ 37 кДа. В течение эпидидимального созревания (эпидидимальный, т. е. относящийся к придатку яичка) находится в дорсальном регионе головки сперматозоида. Антитела к белку DE/AEG ингибируют его проникновение в свободную зону яйца (*zona free egg*).

Пептидная последовательность YLP12 (*peptide sequence YLP12*) – обнаружена в сперме человека и участвует в связывании сперматозоида с яйцеклеткой. Включает 12-аминокислотную последовательность (YLPVGGLRRIGG). Для исследования контрацептивного эффекта в экспериментах на мышах использовался конъюгат декамера YLP12 с нетоксичной В-субъединицей холерного токсина в качестве иммуностимулирующего носителя. Конъюгат вводили экспериментальным животным двумя способами: парентерально и интраназально, другие адъюванты не использовались. Оба способа вакцинации оказались эффективными – в сыворотке крови и слизистой влагалища обнаружены антитела, специфически связывающие сперматозоиды. Фертильность животных оказалась полностью подавленной в течение не менее 305–

322 суток после появления в крови антител к декамеру. Антитела к YLP12 обладали контрацептивным действием. Они блокировали капацитацию¹⁸, акросомальную реакцию и способность сперматозоидов мышей и человека связываться с яйцеклеткой. Пептидные последовательности эпитопов располагались на мембранном белке с ММ 50 кДа, локализованном на акросоме и «хвосте» сперматозоида (рис. 33).

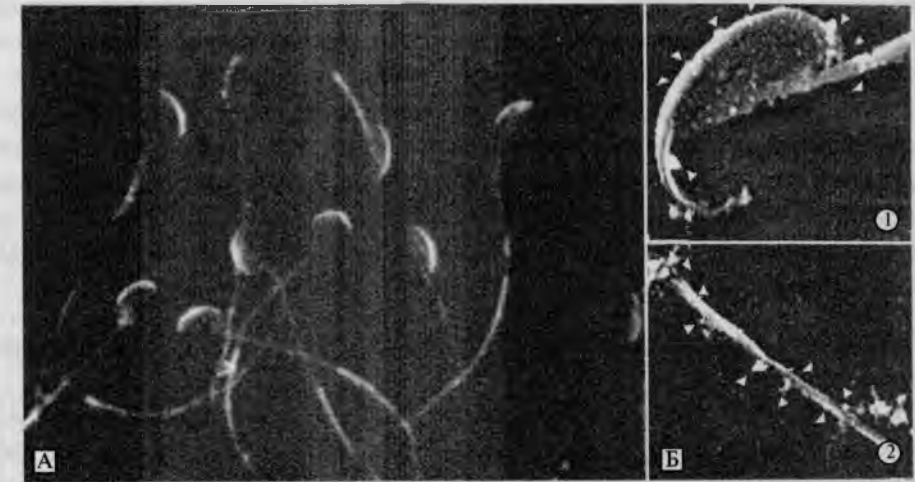


Рис. 33. Взаимодействие YLP12-антител со сперматозоидами человека. А. Изображение, полученное с помощью непрямой иммунофлюоресценции. Увеличение в 650 раз. Б. Изображение, полученное с помощью иммуносканирующей электронной микроскопии. Увеличение в 10 тыс. раз. Антитела взаимодействуют с акросомой (Б.1) и «хвостом» сперматозоида (Б.2). Для контрастирования используются частицы золота (показаны стрелками)

Большинство исследований по вакцинации антигенами сперматозоидов выполнено на мышах. И ни одно из них не дало 100% блокирования фертильности. Максимальное снижение фертильности не превышало 75%. Существует проблема сопоставимости результатов, полученных на разных экспериментальных моделях. Яичники самок мышей за время одного цикла овуляции производят приблизительно от 20–50 ооцитов. У женщин, как правило, созревает одна яйцеклетка на цикл. Следовательно, нет никакой уверенности в том, что достигнутое в экспериментах на мышах снижение фертильности удастся воспроизвести у людей (Naz R.K., 2009).

¹⁸ *Капацитация* – комплекс физиологических преобразований, в результате которых сперматозоид приобретает способность проникать в яйцеклетку; предполагается, что в процессе капацитации происходит удаление с поверхности сперматозоидов факторов, блокирующих активность акросом.

Для повышения эффективности вакцин, блокирующих подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, в последнее десятилетие сформировались два новых направления:

1) повышение мультэпитопности вакцины, т.е. в качестве антигенов в вакцине используют несколько антигенов сперматозоидов (*Naz R.K., 2008*). Появление данного направления свидетельствует об исчерпании возможностей дальнейшего наращивания антигенности моновакцин данного типа путем введения в их состав сильных адъювантов или конъюгирования антигена с иммуностимулирующим носителем;

2) перенесения направления поисков со специфических антигенов сперматозоидов на их уникальные поверхностные структуры, участвующие в биоэнергетических процессах (превращение АТФ в цАМФ, фосфорилирование белков и др.) и обеспечивающих реализацию физиологических функций клеток, в частности, на ионные каналы CatSper, избирательно проницаемые для ионов кальция (*Engdahl F., 2007; Nazari M. et al., 2012*).

Вакцины, нарушающие формирование зародыша и его имплантацию в матку

Вакцины фертильности выше описанных типов (ориентированные на блокирование образования гамет и нарушающие их функцию) создают условия, препятствующие оплодотворению яйцеклетки и превращению ее в зиготу¹⁹. Однако уже более 40 лет идет разработка вакцин с принципиально иным механизмом снижения фертильности людей – вызывающих прерывание уже развившейся беременности, т.е. аборт. Мишенью разработчиков таких вакцин стали процессы формирования зародыша и имплантации его в матку.

В предимплантационном развитии зародыша зигота, сформировавшаяся после оплодотворения яйцеклетки, выполняет серию делений и дифференциаций клеточной структуры (образование морулы, бластулы), в результате чего образуется бластоциста²⁰ – шар, состоящий из нескольких сотен клеток. Размер бластоцисты у человека 0,1 мм. Бластоциста состоит из двух клеточных популяций: трофобласта (трофэктодермы) и эмбриобласта (внутренней клеточной массы). Трофобласт формирует внешний слой эмбриона – полый шар или пузырёк. Эмбриобласт формирует внутренний слой бластоцисты, располагается внутри трофобластического пузырька в виде скопления кле-

¹⁹ *Зигота* – клетка, образуемая в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида.

²⁰ *Бластоциста* – ранняя стадия развития зародыша млекопитающих (в том числе человека). Стадия бластоцисты следует за стадией морулы и предшествует стадии зародышевого диска. Стадия бластоцисты относится к преимплантационному периоду развития, то есть самому раннему периоду эмбриогенеза млекопитающих (до прикрепления зародыша к стенке матки).

ток у одного из полюсов шара (внутренняя клеточная масса). Трофобласт участвует в имплантации (прикрепление эмбриона к эпителию матки, инвазия внутрь эндометрия матки, иммуносупрессорное действие, разрушение кровеносных сосудов), а также в формировании эктодермы ворсинок хориона (эктодермальная часть плаценты). Эмбриобласт даёт начало телу плода, а также мезодермальным и эктодермальным структурам внезародышевых органов (желточному мешку, аллантоису, амниону, мезодермальной части хориона).

В формировании зародыша и имплантации его в матку участвуют не менее 76 цитокинов, хемокинов, факторов роста, интегринов и других факторов. *A. R. Lemons, R. K. Naz (2011)* распределили их на пять групп, в зависимости от стадии беременности (рис. 34).

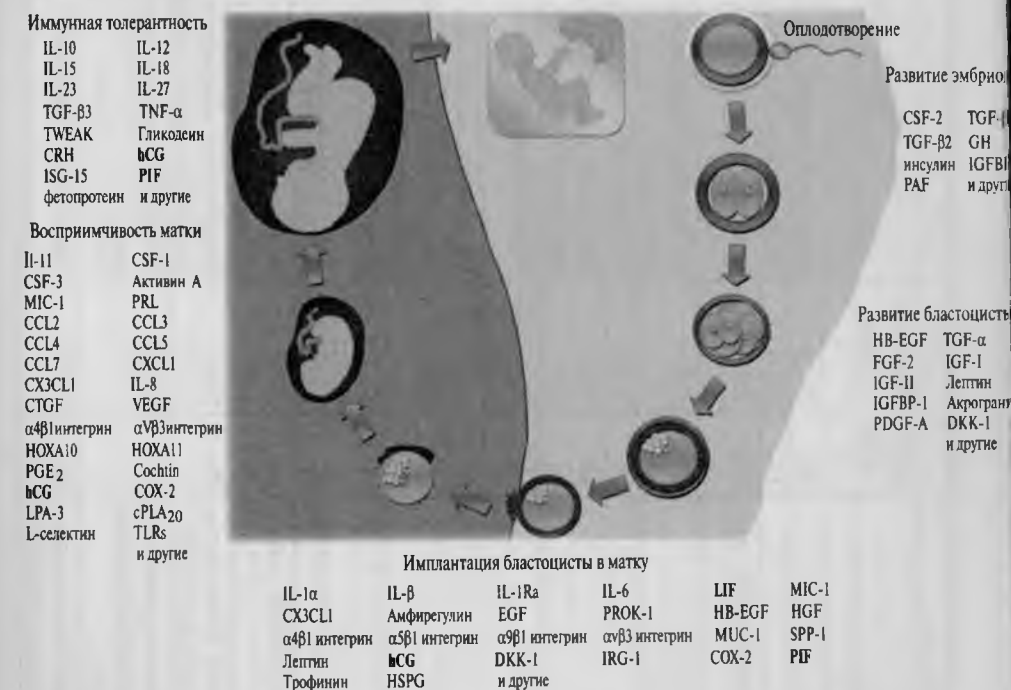


Рис. 34. Схематическое изображение этапов формирования зародыша и имплантации его в матку.

Жирным шрифтом выделены факторы белковой природы, регулирующие развитие беременности, рассматриваемые специалистами в качестве перспективных антигенов для конструирования контрацептивных вакцин

Наибольшие усилия разработчиков вакцин фертильности, вызывающих прерывание беременности, были сосредоточены на вакцине, использующей в качестве антигенного компонента человеческий хорионический гонадотропин (HCG). Данное направление развивается с начала 1970-х гг. (*Moudgal N.R. et al., 1997a; Talwar G.P., 2007*).

Цитокины, хемокины и другие факторы, регулирующие развитие беременности

Белок	ММ (кДа)	Ген человека	Роль в развитии беременности	
1	2	3	4	5
Интерлейкины	IL-1альфа	18	IL1A	Вызывает изменения в адгезии и инвазии
	IL-1бета	17,5	IL1B	Тоже + стимуляция продукции IL8
	IL-1 рецептор антагонист (IL-1Ra)	17,0	IL1RN	Предотвращает адгезию
	IL-6	26	IL6	Стимулирует секрецию лептина и металлопротеазную активность
	IL-10	18	IL10	Снижает цитотоксическую активацию uNK-клеток
	IL-11	23	IL11	Запускает развитие децидуальной ткани (отпадающей оболочкой матки)
	IL-12	75	IL12A / IL12B	Иммуномодуляция
	IL-15	18	IL15	Регулирует экспрессию IL-8 и uNK-клеток
	IL-18	18	IL18	Увеличивает экспрессию перфорина и цитолитический потенциал uNK-клеток
	IL-23	21	IL23A / IL23B	Иммуномодулятор, регулирует экспрессию IL-8
	IL-27	27	EBI3/IL30	Иммуномодулятор
	Фактор ингибирования лейкемии (LIF)	26	LIF	Регулирует экспрессию генов, важных для имплантации эмбриона (бластоцисты)
Колониестимулирующие факторы	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	19	CSF3	Рекрутирует макрофаги в матку, чтобы подготовить ее для имплантации эмбриона
	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	14,4	CSF2	Усиливает пролиферацию и жизнеспособность blastomeres
	Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF)	36	CSF1	Рекрутирует макрофаги в матку, чтобы подготовить ее для имплантации эмбриона

1	2	3	4	5
Суперсемейство трансформирующих факторов роста бета (TGFβ Superfamily)	Активин А (Activin A)	24–28	INHBA	Способствует развитию децидуальной оболочки; предотвращает активацию Т-клеток
	Макрофагингибирующий цитокин (MIC-1)	25	GDF15	Регулирует миграцию/инвазию трофобластов и децидуализацию
	Трансформирующий фактор роста бета1 (TGFbeta1)	25	TGFB1	Регулирует развитие эмбриона
	Трансформирующий фактор роста бета2 (TGFbeta2)	25	TGFB2	То же
	Трансформирующие факторы роста бета3 (TGFbeta3)	25	TGFB3	Регулирует Т-клеточные ответы
Семейство факторов некроза опухолей (TNF Family)	Фактор некроза опухолей альфа (TNFalpha)	25	TNF	Иммуномодулирующее действие. Высокий уровень TNFальфа приводит к токсическому эффекту
	Фактор некроза опухолей, слабый индуктор апоптоза (TWEAK)	17	TWEAK	Контроль цитотоксичности, возможно, через IL-15 и IL-18
Гормоны	Гормон роста (GH)	22	GH1/GH2	Способствует нормальному развитию эмбриона
	Пролактин (PRL)	24	PRL	Способствует развитию децидуальной оболочки
Хемокины	CCL-2 (MCP-1)	11	CCL2	Рекрутирует в эндометрий моноциты, макрофаги и Т-клетки
	CCL-3 (MIP1alpha)	7,9	CCL3	Рекрутирует макрофаги
	CCL-4 (MIP-1beta)	7,62	CCL4	Рекрутирует макрофаги и NK-клетки, способствует миграции трофобласта
	CCL5 (RANTES)	8	CCL5	Рекрутирует макрофаги и NK-клетки. Снижает их количество, когда это необходимо для имплантации эмбриона
	CCL-7 (MCP-3)	8,5	CCL7	Рекрутирует макрофаги и NK-клетки либо подавляет их при имплантации эмбриона
	CXCL1 (GRO1; KC)	11	CXCL2	Тормозит воспалительный ответ
	IL-8 (CXCL8)	8,5	IL8	Регулирует экспрессию генов воспалительного ответа
	CX3CL1 (fractalkine)	90	CX3CL1	Рекрутирует макрофаги и NK-клетки, способствует миграции трофобласта, регулирует экспрессию генов адгезии

1	2	3	4	5
Семейство факторов эпидермального роста (EGF family)	Амфирегулин (AREG)	9.5 – 16.5	AREG	Регулируется через LIF, необходим для имплантации эмбриона
	Эпидермальный фактор роста (EGF)	6	EGF	Стимулируем миграцию/инвазию трофобласта внутрь эндометрия матки
	Гепаринсвязывающей EGF-подобного фактора роста (HB-EGF)	22	HB-EGF	Регулируется через LIF; способствует развитию бластоцисты
	Трансформирующий фактор роста альфа (TGFalpha)	17	TGFA	Увеличивает скорость расширения бластоцели
Факторы роста	Acrogranin/progranulin	68	GRN	Способствует адгезии, росту и дифференциации бластоцисты
	Основной фактор роста фибробластов (FGF2, bFGF)	18–22	FGF2	Готовит бластоцисту к перемещению к эпителию матки
	фактор роста соединительной ткани (CTGF)	38	CTGF	Регулирует функцию матки
	фактор роста гепатоцитов (HGF)	78	HGF	Регулирует дифференцировку цитотрофобласта и глубину инвазии вовнутрь эндометрия матки
	фактор роста тромбоцитов (PDGF-A)	16	PDGFA	Способствует росту трофобласта
	Prokineticin 1 (PROK1)	9,5	EGVEGF	Вызывает экспрессию генов, отвечающих за имплантацию эмбриона (т. е. LIF)
	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA)	45	VEGFA	Поддерживает corpus luteum (желтое тело)
Интегрины	альфа4бета1	280	ITGA4 / ITGB1	Важен для имплантации эмбриона в матку и развития децидуальной оболочки
	альфа5бета1	265	ITGA5 / ITGB1	Имеет важное значение для миграции вне ворсинчатых трофобластов
	альфа9бета1	230	ITGA9 / ITGB1	Важен для имплантации эмбриона в матку
	альфаvбета3	230	ITGA5 / ITGB3	Участует в EVT миграции, важен для имплантации эмбриона в матку и развития децидуальной оболочки

1	2	3	4	5
Другие факторы	Адреномедуллин	6	ADM	Участует в инвазии и в формировании pinopode
	альфа-фетопроtein	70	AFP	Блокирует иммунный ответ
	Cochlin (COCH)	60	COCH	Маркер восприимчивости матки
	Кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH)	5	CRH	Способствует имплантации эмбриона через регуляцию экспрессии FasL
	Циклооксигеназа-2 (COX-2)	72	PTGS2	Участует в синтезе простагландинов. Необходима для оплодотворения, имплантации эмбриона в матку и развития децидуальной оболочки
	Цитоплазматическая фосфолипаза A2альфа (cPLA2альфа)	85	cPLA2α	Участует в синтезе арахидоновой кислоты, необходимой для имплантации эмбриона в матку
	Dickkopf-1 (DKK-1)	25	DKK1	Необходим для роста и адгезии бластоцисты
	Гликоделин	28	PAEP	Участует в связывании сперматозоида с ооцитом и предотвращает развитие воспалительного ответа
	Гепарансульфатпротеогликан (HSPG)	500	Нет данных	Участует в имплантации бластоцисты к стенке матки
	Человеческий хорионический гонадотропин (hCG)	37,6	CGB	Очень широкий спектр действия, среди них лютеинизирующая и фолликулостимулирующая активности. См. в тексте статьи
	Homebox A10 (HOXA-10)	40	HOXA10	Необходим для развития децидуальной оболочки и имплантации эмбриона в матку
	Homebox A11 (HOXA-11)	35	HOXA11	Необходим для дифференциации стромальных и железистых клеток матки
	Immunoresponsive gene 1 homolog (IRG1)	52	IRG1	Необходим для имплантации эмбриона в матку
	Инсулин	5,8	INS	Усиливает клеточную дифференциацию на ранней стадии эмбриогенеза
	Инсулин-подобный фактор роста I (IGF-I)	7,65	IGF1	Способствует клеточному росту зародыша
Инсулин-подобный фактор роста II (IGF-II)	7,5	IGF2	Участует в созревании яйцеклетки и развитии эмбриона в стадии бластоцисты	

1	2	3	4	5
Другие факторы	Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 1 (IGFBP-1)	25	IGFBP1	Ограничивает рост трофобластов и ингибирует IGF-I активность
	Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 2 (IGFBP-2)	40	IGFBP2	Участвует в созревании яйцеклетки и развитии зародыша
	Индуцируемый интерфероном 17 кДа белок (ISG15)	17	ISG15	Возможно иммуномодулирующее действие. Появляется в эндометрии в ответ на имплантацию эмбриона
	Лептин	16	LEP	Участвует в развитии бластоцисты; опосредует инвазивность цитотрофобласта
	Рецептор лизофосфатидной кислоты 3 (LPA3)	40	LPA3	Регулирует восприимчивость матки к имплантации эмбриона
	L-селектин	43	SELL	То же
	Муцин 1 (MUC-1)	300	MUC1	Вовлечен в процесс присоединения эмбриона к эпителию матки
	Специфический гликопротеин фаллопиевой трубы (OVGP1; MUC-9)	120	OVGP1	Усиливает сцепление сперматозоида с zona pellucida яйцеклетки
	Фактор активации тромбоцитов (PAF)	524	Н е т данных	Стимулирует раннее эмбриональное развитие
	Преимплантационный фактор (PIF)	0,6-1,8	Н е т данных	Регулирует иммунитет, способствует адгезии и инвазии бластоцисты, а также регулирует процессы апоптоза
	Простагландин E2 (PGE2)	352	Н е т данных	Участвует в воспалительной реакции в эндометрии, необходим для имплантации эмбриона
	Секретируемый фосфопротеин 1 (SPPI)	44	SPPI	Необходим для имплантации эмбриона
	Трофинин	69	TRO	Участвует в активации трофобласта для адгезии

По A. R. Lemons, R. K. Naz (2011).

Молекулу HCG формируют 237 аминокислот, ММ 36,7 кДа. По химическому строению он является гликопротеином. Альфа-субъединица HCG полностью гомологична альфа-субъединицам FSH, LH и тиреотропного гормона. Бета-субъединица HCG уникальна именно для него. Поэтому все усилия создать контрацептивные вакцины на основе HCG сосредоточены на бета-субъединице HCG. Роль HCG в развитии беременности показана на рис. 35.

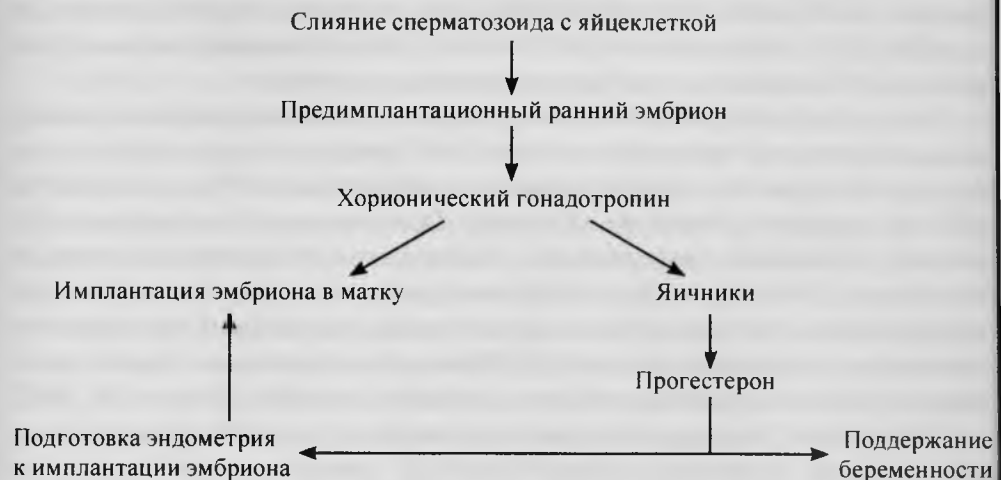


Рис. 35. Роль человеческого хорионического гонадотропина в развитии беременности.

Антитела к HCG предотвращают имплантацию эмбриона в матку

Конструирование контрацептивных вакцин на основе HCG началось с работ G. P. Talwar et al. (1976a) и V. C. Stevens et al. (1981a, 1981b). Первая группа исследователей использовала в качестве антигена целую бета-субъединицу HCG (бета-HCG-вакцина), вторая (пользовавшаяся поддержкой ВОЗ) – ее усеченный вариант (СТР-вакцина; carboxy terminal peptide), соответствующий 37 аминокислотным последовательностям от карбоксильного конца бета-HCG. ММ такого СТР-фрагмента HCG 3 тыс. кДа. Необходимость использования СТР обосновывалось наличием общих участков в первичной структуре HCG и LH. Разработчики вакцин опасались, что антитела к HCG будут блокировать функцию LH (см. выше), 33 аминокислотные последовательности со стороны С-конца HCG не имели сходства с LH. Первую фазу клинических исследований²¹ СТР-вакцина прошла в конце 1990-х гг. За шесть месяцев наблюдения над вакцинированными женщинами не было выявлено никаких осложнений (Stevens V.C., 1978; Jones W.R. et al., 1998).

²¹ В первую фазу клинических исследований вакцин входит изучение их реактогенности, безопасности и специфической активности на ограниченных контингентах людей.

Еще одним подходом к снижению антигенного сходства между бета-субъединицами HCG и LH, было частичное нарушение конформации бета-субъединицы HCG. Для этого расщепились и алкилировались три внутривещечные дисульфидные группы, и полученное производное бета-субъединицы сшивали с иммуностимулирующим носителем. Антигенные свойства HCG снижались, но антигенное сходство с LH утрачивалось полностью. При расщеплении всех шести внутривещечных дисульфидных связей антигенные свойства HCG утрачивались (*Bahl O.P., 1981*). Данное направление конструирования HCG-вакцин дальнейшего развития не получило.

Бета-субъединица HCG и ее СТР-производные (впоследствии были использованы фрагменты протяженностью в 45 и 53 аминокислоты) оказались слабыми антигенами. Поэтому их сшивали с дифтерийным (DT) и столбнячным (TT) токсоидами и добавляли к адьюванту. Среди иммуностимулирующих носителей наибольшим предпочтением у исследователей пользовался нативный столбнячный токсид, так как эти вакцины предполагалось использовать и для профилактики столбняка в Индии, где он тогда был широко распространен среди женщин и новорожденных детей. СТР-вакцины использовали вместе с сильными адьювантами (адьювант Фрейнда, сквален, Arlacel A) (*Talwar G.P., 1997*).

Значительно большую антигенную активность, чем СТР-вакцины, показали вакцины, включающие целый бета-HCG, сшитый со столбнячным токсидом и сорбированный на гидроокиси алюминия. Авидность антител к рецептору HCG, вырабатывавшихся в ответ на введения такой вакцины, была на порядок выше, чем у антител, образовавшихся после введения СТР-вакцины. Первая фаза клинических исследований бета-HCG-вакцины проведена в конце 1990-х гг. в Финляндии, Швеции, Чили и Бразилии под патронажем «International Committee on Contraception Research of the Population Council». У вакцинированных женщин сохранялся регулярный менструальный цикл и овуляция. Отклонений со стороны гормональных и гематологических показателей не отмечено. В то же время выявился серьезный недостаток таких вакцин – большая разница в титрах антител к HCG у вакцинированных, что предполагает вариабельность результатов при массовых вакцинациях (*Talwar G.P., 1997*).

Неудача бета-HCG-вакцины послужила толчком к поиску путей повышения антигенных свойств бета-субъединицы HCG. Эффективным подходом к решению данной задачи стало получение гибридного HCG, состоящего из бета-субъединицы HCG и альфа-субъединицы хорионического гонадотропина овечьего происхождения. Гибрид сшивали со столбнячным токсидом и сорбировали на гидроокиси алюминия (*Talwar G.P. et al., 1983*). Вакцина получила обозначение HSD, т.е. гетероспецифический димер (heterospecies dimer). В понимании ее разработчиков вакцинация дала хорошие результаты. Титр антител, препятствующий развитию беременности, сохранялся после каждой бустерной вакцинации в среднем 3 месяца (от 6 недель до 6 месяцев). Женщины восстанавли-

ливали фертильность после того, как концентрация антител к HCG в сыворотке крови падала ниже 35 нг/мл. Вакцинация женщин обеими, бета-HCG–TT и HSD–TT/DT, вакцинами приводила к образованию антител, перекрестно реагирующих с человеческим LH. Однако осложнений, связанных с блокированием LH (см. выше), во время второй фазы клинических исследований²², проведенных в Индии в конце 1990-х гг., обнаружено не было. HSD-вакцина считалась в то время лучшей из трех исследованных (СТР-вакцина, бета-HCG-вакцина, HSD-вакцина) (*Talwar G.P., 1997a; Talwar G.P., 1997; Talwar G.P. et al., 1988*).

Однако до настоящего времени контрацептивные вакцины на основе HCG в коммерческую реализацию не поступили. R. K. Naz (2011b) объясняет это невозможностью достичь высоких титров антител. Но и высокие титры антител к HCG, когда их удастся создать, не решают проблему коммерческой пригодности вакцины. В описании к патенту, опубликованному после завершения второй фазы клинических испытаний такой вакцины в Индии, утверждается, что при высоких титрах антител к HCG они блокируют LH и вызывают образование иммунных комплексов со всеми последующими осложнениями. Сами авторы предлагали контрацептивную вакцину на основе рецептора к HCG (*Saxena B.B., Rathnam P., 2005*), но в последующие годы это направление не получило развития, видимо, из-за его сложности.

Признаки скрытого применения вакцин контрацепции

Сообщения о скрытых массовых вакцинациях контрацептивными вакцинами приходили из Пакистана (*Yousafzai S., 2012*), Индонезии и стран Латинской Америки (*Engdahl F., 2007*).

Российское законодательство в области контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) построено так, что контролирующая организация на этапе доклинического исследования проверяет препарат по показателям, определенным самим производителем. Качество лекарственного средства – соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа²³. Поэтому искать стерилизующий компонент в вакцине никто не будет, если он не заявлен в нормативном документе как один из показателей ее качества (!). Закупки вакцин для массового применения осуществляются по тендеру. Его выигрывает поставщик, предложивший лучшие условия покупателю. Но заподозрить такую вакцинацию можно на основании следующих косвенных признаков:

²² Во вторую фазу клинических исследований вакцин входит изучение их безопасности, иммунологической и антифертильной эффективности на расширенных контингентах людей.

²³ Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // «Российская газета», 2010, 14 апреля, № 5157).

1) навязываемые населению репродуктивного возраста под явно надуманными предлогами частые вакцинации и ревакцинации. Антигены, используемые в контрацептивных вакцинах, не дают высоких титров специфических антител на период времени более 1,5–2 лет. Если в этот промежуток времени не произойдет поражения специфическими антителами органов репродуктивной системы (характерно для вакцин, использующих в качестве антигенов GnRH, LH, FSH, ZP), то фертильность человека восстанавливается. Чтобы этого избежать, под предлогом вакцинации от столбняка женщинам в Никарагуа, на Филиппинах и в Мексике трижды, с промежутками в несколько месяцев, вводили вакцину с HCG, конъюгированную со столбнячным анатоксином. Наличие HCG в вакцине подтверждено лабораторными методами исследования. Для реальной профилактики заболевания столбняком введение противостолбнячной вакцины пациенту делается однократно, с временным интервалом не менее 10 лет (Engdahl F., 2007);

2) знать того, кто стоит за вакцинацией, кто ее инициатор, кто реальный производитель вакцин и состояние его производственных мощностей. Если вакцинацией занимается какая-то неправительственная западная организация, вакцина предлагается бесплатно, в рамках гуманитарной помощи и т. п., то это уже должностораживать вакцинируемых, так как бесплатных вакцин не бывает, их производство и реализация – весьма прибыльный бизнес; а сама организация-гуманист может оказаться частью сетевой структуры, контролируемой правительством, нежелающим огласки.

Прямые доказательства скрытого использования контрацептивных вакцин можно получить путем исследования состава вакцин, используемых для массовых вакцинаций населения и обнаружения в них незаявленных производителем антигенных компонентов, включаемых только в контрацептивные вакцины (см. табл. 11). Не обязательно, что такие вакцины поступят на рынок в результате саботажа. Возможна халатность или беспринципность, когда дешевая основа вакцины, предназначенная для кастрации хряков, будет продана производителю как основа для дифтерийных и столбнячных вакцин медицинского применения.

Уже осуществленное скрытое применение вакцин контрацепции можно предположить по совокупности следующих признаков:

1) наличие в сыворотке крови вакцинированного пациента антител к антигенным компонентам, используемым только в контрацептивных вакцинах (см. таблицу 11; в норме в сыворотке людей антител к таким антигенам не бывает за исключением случаев, связанных с клиническим бесплодием);

2) изменение гормонального фона вакцинированного пациента;

3) нарушения функционирования и патогистологические изменения в органах репродуктивной системы пациента, развившиеся в течение 3-х и более месяцев после вакцинации (табл. 16).

Таблица 16. Признаки осуществленного скрытого применения вакцин контрацепции*

Антиген/мишень	Длительность циркулиров. специфич. антител	Изменения гормонального фона	Патогистологические изменения в органах репродуктивной системы	Изменения в функционировании репродуктивной системы	Примечание
GnRH/ мужская часть населения	До полугода	В сыворотке крови вакцинированного в течение нескольких недель значительно понижается уровень тестостерона, LH, FSH	Пикотизируются клетки Лейдига, их количество сокращается, атипичная форма сперматоцитов (уграты головки, дефекты акросомы и др., см. таблицу 11)	Снижается вес и уменьшаются размеры семенников, простаты, нарушается сперматогенез, развивается импотенция	Такие вакцины могут появиться на рынке под видом дифтерийных и столбнячных путем подмены основы компонентами для производства ветеринарных вакцин типа IMPROVAC®
LH/ мужская часть населения	То же	В сыворотке крови вакцинированного в течение нескольких недель значительно понижается уровень тестостерона	Уменьшение в семенных каналах тестикул количества сперматид и сперматоцитов, редукция яичек	Азооспермия, импотенция	LH не имеет строгой видоспецифичности
FSH/ мужская часть населения	До 2-х лет	Концентрация в сыворотке крови LH, тиреотропного гормона, тестостерона, тироксина, триглицерина остается в норме. FSH не обнаруживается	Снижение пролиферации сперматогоний и продукции сперматоцитов	Ухудшение качественных показателей спермы (см. табл. 11), олигозооспермия, появление в эякуляте незрелых сперматоцитов, импотенция	То же
ZP/ женская часть населения	То же	Непоказательные изменения	Детские яичники	Оофарит, нарушение менструального цикла	Написанное для GnRH выше распространяется и на эту мишень. Бесплодие может сохраниться после исчезновения антител из сыворотки крови
PH-20/ мужская часть населения	Нет данных	То же	Воспалительные изменения в тестикулах	Аутоиммунный орхит, отсутствие сперматоцитов в прилятке яичка	Имеется информация об использовании противостолбнячных вакцин с конъюгированным HCG для стерилизации женщин в странах Третьего мира
HCG/ женская часть населения	До полугода	То же	Нет данных	Нет данных	

* Интерпретация приведенных в таблице данных может осуществляться только специалистами с учетом анамнеза и наследственности пациента.

* * *

Сообщения о скрытых массовых вакцинациях контрацептивными вакцинами не являются домыслами «антивакцинаторов» и «исламских фанатиков». Упомянутые *F. Engdahl (2007)* и *А. Морицом (2013)* случаи вакцинации населения стран Третьего мира вакцинами фертильности осуществлялись вакциной, содержащей в качестве стерилизующего антигена HCG. Но это только одно и не самое опасное направление их конструирования, о чем авторы этих книг не догадываются. Всего на сегодняшний день развиваются три принципиально различающиеся направления создания вакцин фертильности, а в их рамках разрабатывается не менее 12 частных подходов к конструированию таких вакцин. Для проведения массовых вакцинаций населения вакцинами фертильности у сетевых организаций имеются огромные ресурсы: *научные* – знания тонких механизмов регуляции фертильности человека; *организационные* – разветвленная сеть фондов и неправительственных организаций; *правовые* – «подогнанная» под интересы транснациональных фармацевтических корпораций законодательная база в области оборота лекарственных средств; *информационные* и *коррупционные* – примером их объединения можно считать настойчивое нагнетание СМИ атмосферы страха перед псевдопандемиями свиного и птичьего гриппов. Открыто существует и *идеологическая база*, обосновывающая необходимость массового сокращения населения – *неомальтузианство*. ВОЗ не является организацией с безукоризненной репутацией. Вакцинация «HCG+столбняк» в странах Третьего мира проводилась под эгидой этой организации.

Отказаться от такого мощного средства специфической профилактики инфекционных болезней, как вакцинация, нельзя. Тем самым будут созданы условия для массового распространения инфекционных болезней, сегодня контролируемых вакцинацией. Но и игнорировать возможность использования массовых вакцинаций для скрытой стерилизации населения значит перестать защищать себя и будущее своих детей и внуков. Необходимо серьезно переосмыслить подходы к доклиническому исследованию ИЛП и восстановить государственный контроль над их производством, существовавший в советское время. Целесообразно запретить ввоз в Россию контрацептивных вакцин ветеринарного назначения, если они используют в качестве иммуностимулирующего носителя антигена, используемые в вакцинах медицинского назначения.

6. Почему мы не победим ВИЧ/СПИД-пандемию вакцинацией

Открытие роли ВИЧ в пандемии СПИДа (153). Ретровирусы (154). Транспозируемые элементы генома человека и вирус иммунодефицита человека (156). Роль транспозируемых ретрозлементов в эволюции и патологических процессах человека (165). Ретровирусы в эволюционной истории системы иммуноглобулинов человека (170). Иммунные ответы на вирус иммунодефицита человека (171). Комплемент (174). «Антиретровирусные системы» человека (175). Сравнение инфекционных и эпидемических процессов, вызванных вирусом натуральной оспы и вирусом иммунодефицита человека (176). Применимость опыта борьбы с натуральной оспой для борьбы с пандемией ВИЧ/СПИДа (179). Отдаленные последствия применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-позитивных беременных женщины для профилактики ВИЧ-инфекции у детей (182). Ретровирусная эволюция (183). Политический фактор (185). Итоги политизации проблемы ВИЧ/СПИДа (187)

Самонадеянные заявления медицинского истеблишмента о возможности покончить с пандемией ВИЧ/СПИДа вакцинацией (как с натуральной оспой, конечно¹), презервативами, соблюдением прав человека гомосексуальной ориентации, метадоновой терапией наркоманов, одноразовыми шприцами и толерантностью к духовным извращениям происходят от того, что их авторы либо страдают комплексом самоуничтожения, либо не представляют с каким масштабным катастрофическим процессом они имеют дело.

Открытие роли ВИЧ в пандемии СПИДа. На фоне ликования по поводу победы «человеческого разума» над натуральной оспой малозамеченным оказалось сообщение, сделанное в мае 1984 г. группой американских исследователей из Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), возглавляемой Робертом Галло (Robert Charles Gallo). Исследователи выделили из лимфоцитов 26 из 72 обследованных больных в стадии СПИДа и 18 из 21 больного в стадии пре-СПИДа – ретровирус, названный HTLV-III (human T-lymphotropic virus, HTLV). Также ими были обнаружены антитела к HTLV-III и показано цитопатическое действие вируса на популяции лимфоцитов. Ни у кого из 115 здоровых гетеросексуальных индивидов контрольной группы HTLV-III обнаружить не удалось. Поэтому исследователи выдвинули пред-

¹ Выражение академика РАМН А. А. Воробьева (см. *Воробьев А.А., 2003*).

положение, что вирус может вызывать СПИД (Gallo R.C. et al., 1984). Работа Р. Галло и его коллег подтвердила опубликованные год назад аналогичные результаты, полученные французскими учеными из Института Пастера (Institut Pasteur, Париж) под руководством Люка Монтанье (Luc Antoine Montagnier) (Barré-Sinoussi F. et al., 1983). Первоначальное название вируса было упразднено и предложено новое – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ (human immunodeficiency virus, HIV).

Открытие роли ВИЧ в пандемии СПИДа стало одним из важнейших научных открытий в эпидемиологии во второй половине XX в. Но на пике убежденности ученых в способности науки решать любые эпидемические проблемы тогда так не считали. Тем более, что речь шла о случайном открытии еще одного ретровируса, а о них было известно с начала XX в., после выделения американским ученым Фрэнсисом Роусом (Francis Peyton Rous, 1879–1970) онкогенного ретровируса, вызывающего саркому у птиц. Еще один возбудитель какой-то малозаразной вялотекущей болезни, поражавшей преимущественно американских гомосексуалистов и жителей Черного континента южнее Сахары, разве это проблема по сравнению с черной оспой? В том же 1984 г. министр здравоохранения и социальных служб США Маргарет Хеклет (Margaret Heckler) заявила, что тестирование ВИЧ-вакцины может начаться через пару лет, и никаких проблем в ее создании не предвидится. Однако успехов в борьбе с ВИЧ/СПИДом нет, с каждым годом людей, кому ВИЧ-инфекция сломала жизнь, становится только больше, а об обещании создать ВИЧ-вакцину за два года уже не вспоминают. Не создали ее и в течение 25 последующих лет. Для понимания, почему такое стало возможным, начнем с рассмотрения природы ретровирусов.

Ретровирусы. Прежде всего, нашим врачам надо понять, что ВИЧ – это ретровирус, т.е. он относится к семейству РНК-вирусов, образующих с помощью фермента обратной транскриптазы ДНК-копию своего генома (провирус), интегрирующуюся с геномом человека в единую молекулу ДНК. Для включения вируса в семейство Retroviridae обязательны следующие признаки: 1) наличие липидной оболочки и сердцевины (core) и характерная морфология, на основании которой их делят на типы В, С и D; 2) наличие обратной транскриптазы внутри вириона; 3) геном в виде однонитевой линейной РНК, которая образует комплекс, состоящий из двух идентичных субъединиц (они представляют собой диплоидные организмы, каждый их вирион содержит две идентичные цепи РНК размером от 8 тыс. до 10 т.п.н., соединенных вблизи своих 5'-концов); 4) репликация через стадию образования двунитевой ДНК-провируса, соответствующего по длине одной из субъединиц геномной РНК; 5) интеграция ДНК-провируса с клеточным геномом и осуществление транскрипции клеточной РНК-полимеразой (после интеграции ретровирусная ДНК реплицируется как часть клеточной ДНК), созревание вириона путем почко-

вания на клеточных мембранах (Альштейн А.Д., 1982). Вирион сферический (диаметр 80–100 нм) оболочечный, с гликопротеиновыми поверхностными выступами (8 нм в длину). Внутреннее ядро включает сферический нуклеокапсид (нуклеоид), расположенный эксцентрично у представителей рода Betaretrovirus, по центру – у Alpharetrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus и Spumavirus, и в виде стержня или усеченного конуса у представителей рода Lentivirus. Традиционно семейство разделяют на подсемейства ленти-, онкорна- и спумавирусов (Dalton F. et al., 1974; Matthews R., 1979).

Ретровирусы существуют в двух формах: в экзогенной или инфекционной, когда они размножаются в цитоплазме клетки хозяина, вызывают инфекционный процесс и передаются в популяциях горизонтально по эпидемическим цепочкам; и в эндогенной форме – вирусы, инфицируя зародышевую линию, встраиваются в хромосому хозяина и миллионы лет передаются вертикально среди его эволюционных потомков, наследуясь по законам Менделя. Процесс, благодаря которому происходит переход экзогенного ретровируса в эндогенный, называется эндогенизацией. В самом общем виде он показан на рис. 36.



Рис. 36. Последовательность ретровирусной эндогенизации

Ни один из других ранее открытых вирусов, вызывающих пандемии и эпидемии (натуральной оспы, гриппа и др.), не является диплоидным организмом, не интегрируется с геномом человека в единую молекулу ДНК и не обладает способностью к эндогенизации в его популяциях. На рис. 37 показано филогенетическое древо экзогенных и эндогенных ретровирусов современного человека.

В настоящее время для людей представляют опасность два вида пандемически распространяющихся экзогенных ретровирусов: ВИЧ, лентивирус, вы-

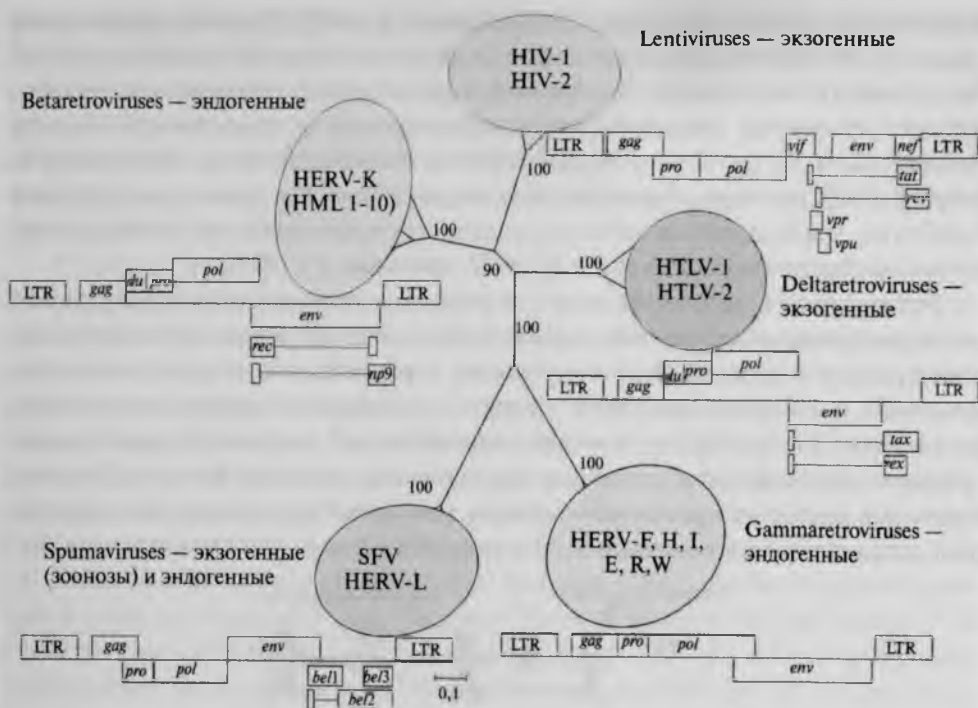


Рис. 37. Филогенетическое древо и общее строение генома ретровирусов современного вида человека

зываются СПИД; и Т-лимфотропный вирус человека (human T-lymphotropic virus, HTLV) – дельтаретровирус, вызывающий у людей Т-клеточный лейкоз и Т-клеточную лимфому. Эндогенных последовательностей, передающихся между людьми вертикально, соответствующих дельта- или лентивирусам, в геноме человека не обнаружено, но у приматов их существование доказано (van der Kuyl A.C., 2012). Мир эндогенных ретровирусов в геноме человека лишь небольшая часть того мира, который называют транспозируемыми элементами.

Транспозируемые элементы генома человека и вирус иммунодефицита человека. До завершения проекта «Геном человека» в 2000 г. образование провируса ВИЧ принималось во внимание только как особенность его жизненного цикла. Но после завершения проекта стало ясно, что структуры, подобные провирусу ВИЧ, являющиеся продуктами обратной транскрипции (ретроэлементы), занимают не менее 42% генома современного человека.

² Уже это обстоятельство должно было заставить задуматься научный истеблишмент, а действительно ли ВИЧ/СПИД-пандемия представляет собой только медицинскую проблему, которую можно решить в рамках имеющихся представлений об инфекционных и эпидемических процессах.

Все они, как и провирус ВИЧ, экспрессируют (либо экспрессировали раньше) обратную транскриптазу и распространяются (распространялись) по геному человека (или его эволюционных предков) в два этапа: образование РНК-транскрипта и его транскрибирование «обратно» в ДНК-транскрипт, встраивающийся в хромосому. Поэтому их относят к транспозируемым элементам (transposable element) генома (Mager D.L., Stoye J.P. et al., 2014). Классификация транспозируемых элементов генома человека, их процентное содержание и приблизительное количество показаны на рис. 38.

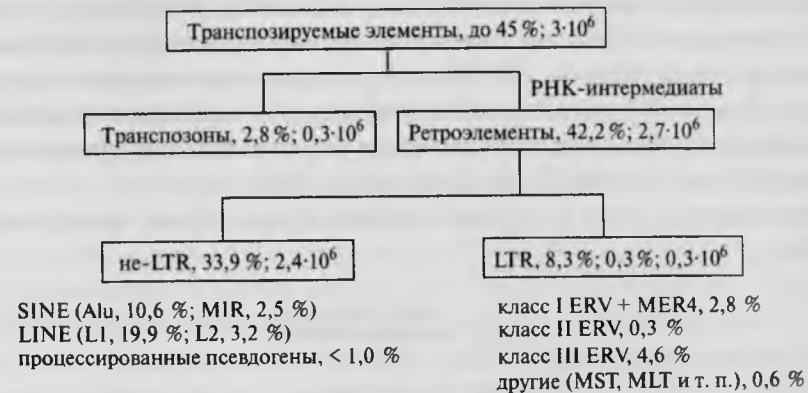


Рис. 38. Классификация транспозируемых элементов генома человека

ДНК-транспозоны млекопитающих реплицируются без РНК-производного и структурно сходны с бактериальными транспозонами. Пик транспозиционной активности ДНК-транспозонов в геноме млекопитающих пришелся на меловой период (135–66 млн лет назад), однако она прекратилась еще до расщепления приматов на виды Старого и Нового Света. В геноме человека ДНК-транспозонов моложе 37 млн лет не обнаружено (Feschotte C., Pritham E., 2007), поэтому они не являются объектом нашего анализа.

Ретроэлементы генома человека делят на две большие группы: способные к автономному существованию в геноме и неавтономные (см. рис. 38).

Среди автономных ретроэлементов выделены два класса:

LTR³-элементы (LTR-elements) – составляют до 8,3% генома человека. К ним относятся ретротранспозоны (retrotransposons), эндогенные ретровирусы (endogenous retroviruses, ERVs), человеческие эндогенные ретровирусы (human endogenous retroviruses, HERVs) и повторяющиеся элементы эндогенных ретровирусов человека (repeat elements with HERV origin), такие как SINE-R ретропозоны (SINE-R retroposons);

³ LTR (long terminal repeats) – длинные концевые повторы или прямые повторяющиеся последовательности на концах ДНК-копии генома экзогенных и эндогенных ретровирусов.

не-LTR (non-LTR) – очень древние ретроэлементы. Широко представлены в геноме простейших организмов. В геноме человека на них приходится 33,9% ДНК. Это короткие вставочные элементы (short interspersed elements, SINE; их еще называют короткими ретропозонами) с преобладанием Alu- и MIR-повторов; и длинные терминальные вставочные повторы (long-terminal interspersed elements, LINE), представленные автономными L1 и L2 последовательностями.

Неавтономные ретротранспозоны не кодируют белков. К ним относятся: Alu-повторы (в геноме человека их более миллиона); псевдогены, образовавшиеся в результате обратной транскрипции; и SVA-элементы (аббревиатура от заглавных букв SINE-R, VNTR и *Alu*, описаны как «композитные ретропозоны»). Для своей транспозиции они нуждаются в активности автономных ретроэлементов. Например, SVA-элементы ретротранспозируются с помощью L1-транспозонов (Ostertag E. M., Kazazian H., 2001).

Ретроэлементы друг с другом взаимосвязаны своим происхождением (рис. 39).

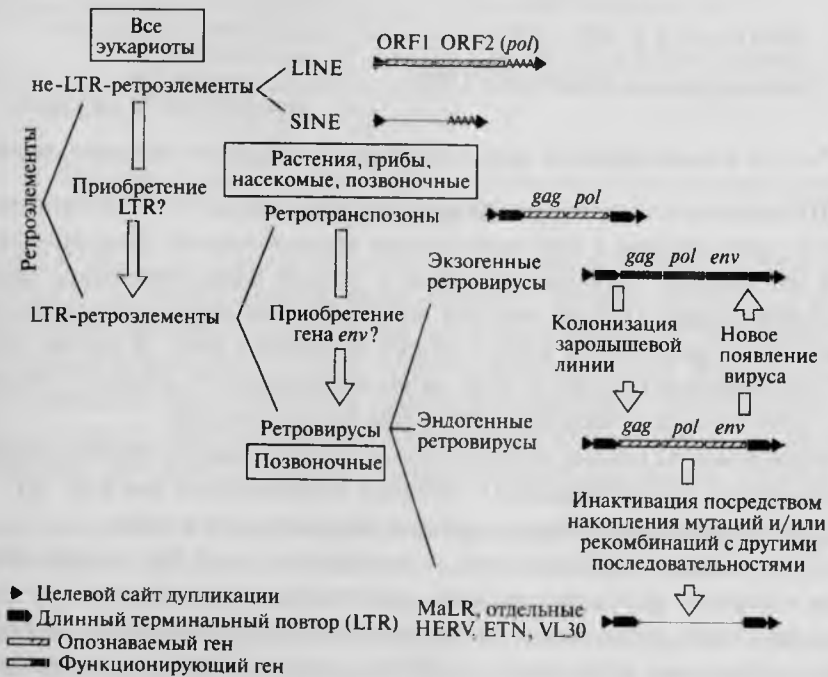


Рис. 39. Взаимосвязь ретроэлементов.

Короткие прямые повторы фланкируют все ретроэлементы, интегрировавшиеся с геномом хозяина через транспозицию. ORF – открытая рамка считывания. VL30, ETN – повторяющиеся LTR-элементы, найденные у мышей. MaLR – LTR-ретротранспозон, обнаруженный у млекопитающих

Эндогенные ретровирусы. Происхождение многих эндогенных ретровирусов генома человека уходит в глубину эволюционной истории приматов примерно на 30–45 млн лет и более (Hughes J.F., Coffin J.M., 2005). Некоторые ретроэлементы геномов приматов Старого Света (Old World monkeys, OWMs) имеют возраст не менее 55 млн лет (Bannert N., Kurth R. 2004).

В настоящее время в геномной ДНК млекопитающих идентифицировано четыре основных формы ERVs. Первая – структура, фактически неотличимая от интегрировавшегося с хромосомой провируса экзогенного ретровируса, ее называют «полным эндогенным ретровирусом» («complete» ERVs). Вторая – убывающий эндогенный ретровирус («slimmed down»). Обычно это ERV, утративший один или более генов (чаще утрачивается ген *env*). Третья форма – замещенный эндогенный ретровирус («substituted» ERVs). ERV, утративший все гены белков вируса. Такие структуры состоят из двух LTR, между которыми расположены праймерсвязывающий сайт (primer binding site, PBS) и полипуриновый тракт (polypurine tract, ppt). Последняя, самая многочисленная и древняя группа, «solo LTR» – отдельные LTRs, образованные через гомологичную рекомбинацию между двумя LTRs (Mager D.L., Stoye J.P., 2014).

«Молодыми» эндогенные ретровирусы считаются, если им менее 5–6 млн лет, т. е. они интегрировались с геномом гоминоидов после дивергенции предковых видов приматов на гоминоидов и современных обезьян. «Молодых» HERV в геноме приматов и человека идентифицировано более 50. Они сохранили структуру, сходную с экзогенными ретровирусами типа ВИЧ, за исключением того, что очень немногие содержат открытые рамки считывания для генов трех основных структурных белков *Gag*, *Pol* и *Env*. Все представители из этих «полных эндогенных ретровирусов» принадлежат к их молодому семейству HERV-K, поддерживаемому исключительно в геноме OWMs, включая человекообразных обезьян и людей (Greenwood A.D. et al., 2005).

Чтобы понять, насколько близко друг от друга по структуре и механизму функционирования находятся ВИЧ и HERV, сопоставим их организацию (рис. 40).

Вирус иммунодефицита человека. Сопоставление генов ВИЧ и HERV показывает, что структурно это один вирус. Геном ВИЧ, как и HERV, включает три основных структурных гена, кодирующих вирусные протеины в следующем порядке: 5'-gag-pol-env-3':

ген *gag* – кодирует белки, формирующие «сердцевину» вируса (необходимы для внутриклеточной сборки вируса и его высвобождения из клетки);

ген *pol* – кодирует ферментную систему вируса (обратную транскриптазу – p66/51; интегразу – p31/33; рибонуклеазу – p31/33);

ген *env* – определяет способность вируса выходить за пределы клетки и инфицировать другие клетки. Кодирует белки предшественника оболочки вируса – gp160, расщепляющиеся на gp120 и gp41.

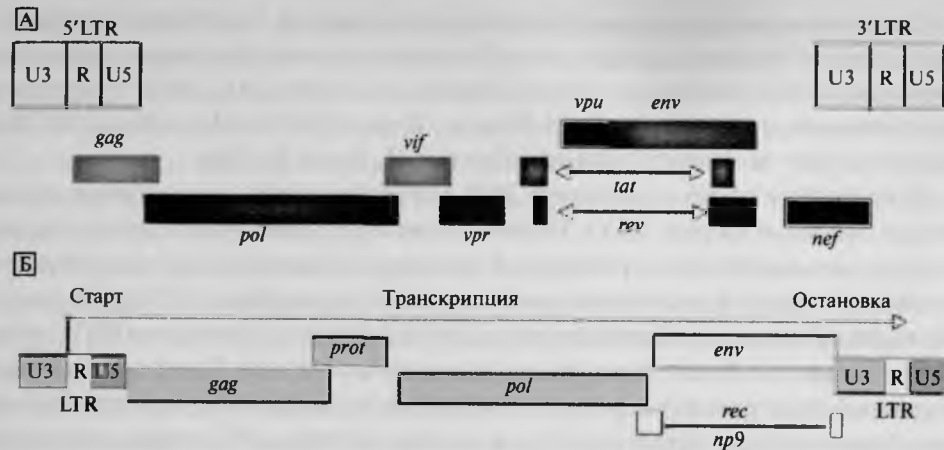


Рис. 40. Общая схема генома ВИЧ и эндогенного бетаретровируса семейства HERV-K (HML-2)⁴

А. Геном ВИЧ. Б. Геном «молодого» эндогенного ретровируса HERV (HML-2)

У ВИЧ и HERV имеются последовательности, необходимые для реализации механизма обратной транскрипции:

1) прямые повторы на 5'- и 3'-концах РНК (LTR – он действует как единица промоции, необходим для транскрипции всего вирусного генома и начала транскрипции отдельных вирусных генов);

2) последовательность из 80–120 нуклеотидов, соседствующая с 5'-концевым прямым повтором (U5);

3) последовательность из 170–1200 нуклеотидов, соседствующая с 3'-концевым прямым повтором (U3);

4) последовательность из 15–20 нуклеотидов (P), в пределах которой клеточная тРНК спаривается с ретровирусной РНК, что создает праймер для синтеза первой цепи ДНК;

5) сегмент Р_u, находящийся непосредственно перед повтором U3 и являющийся сайтом для праймирования второй цепи ДНК.

У ВИЧ шесть регуляторных генов:

tat (transactivator of transcription) – кодируемый им белок является наиболее активным регулятором, обеспечивающим усиление в 1000 раз репликации вируса и регулирующий экспрессию клеточных генов;

rev (regulator of expression of virus proteins) – кодируемый им белок избирательно активирует синтез структурных белков вируса, обеспечивает экспорт

⁴ Семейство HERV-K, гомологично бетаретровирусам, вызывающим опухоль молочных желез мышей (mouse mammary tumour virus, MMTV). Его обозначают как HERV-K (HML-2), т.е. человеческий, подобный мышинному (human MMTV-like).

из ядра длинных молекул вирусной РНК. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции он замедляет синтез регуляторных белков;

nef (negative regulatory factor) – при взаимодействии с LTR кодируемый им белок замедляет транскрипцию вирусных генов. Синхронная функция *nef* и *tat* регулируют репликацию вируса таким образом, чтобы она не приводила к гибели клетки-хозяина. Экстрацеллюлярный белок Nef увеличивает миграцию моноцитов, тем самым способствуя распространению по организму ВИЧ и прогрессированию болезни;

vif (virion infectivity factor) – кодируемый им белок необходим для образования функционально полноценных вирусов в определенных типах клеток на поздней стадии инфекции. Белок Vif включается в состав новых вирусов;

vpr (viral protein R) – кодируемый им белок вызывает остановку клеточного цикла, способствует входу в ядро прединтеграционного комплекса. Vpr включается в новые вирусы в большом количестве, способен в некоторой степени усиливать экспрессию генов ВИЧ и нарушать экспрессию отдельных клеточных генов;

vpu (viral protein unique) для ВИЧ-1 (*vpx* для ВИЧ-2) – кодируемый им белок разрушает комплекс gp120/CD4, снижает экспрессию CD4, способствует высвобождению вируса, усиливает продукцию вируса в клетке.

Каждый LTR состоит из трех элементов: у ВИЧ это U3-R-U5, длина которых составляет соответственно 170–1250, 10–80 и 80–100 т.п.н.; 3'-конец U5 сам содержит короткий инвертированный повтор, гомологичный последовательности на 5'-конце элемента U3, т.е. сама последовательность LTR фланкирована короткими инвертированными повторами; LTR участвуют в интеграции ДНК-копии генома ретровируса в геном клетки-хозяина, кроме того, область U3 каждого LTR несет промотор, причем промотор левого LTR участвует в транскрипции ДНК провируса, а промотор правого – последовательности ДНК клетки-хозяина вблизи сайта интеграции ретровируса. LTR фланкируют сложные элементы генома и участвуют в процессе их транспозиции (Khodosevich K. et al., 2002).

Эндогенизация экзогенных ретровирусов происходит через их проникновение в зародышевую линию (см. рис. 36). По крайней мере, представители 31 семейства HERV, обнаруженные в геноме современного вида человека, интегрировались с геномом его эволюционных предков в результате самостоятельных эпизоотических процессов (применительно к людям – эпидемических) в течение не менее 30 млн предшествующих лет (Belshaw R. et al., 2005; Blomberg J. et al., 2010).

Для современного вида человека пандемия ретровирусной инфекции, аналогичная ВИЧ/СПИД-пандемии, не первая. Предки современных людей (*Homo sapiens*) дивергировали от неандертальцев (*Homo neanderthalensis*) и денисовцев (*Homo altaensis*) приблизительно в период от 553 тыс. до 589 тыс.

лет назад (Prüfer K. et al., 2014). A. Lee et al. (2014) обнаружили в геноме неандертальцев и денисовцев, соответственно, 6 и 3 эндогенных ретровируса из группы HERV-K(HML2), отсутствующие в геноме современного вида человека; и 2 и 1 общих (табл. 17).

Таблица 17

Эндогенные ретровирусы в геноме неандертальцев, денисовцев и современного вида человека*

Вставка HERV	Геном неандертальца	Геном денисовца	Геном современного вида человека		Расположение в хромосоме
			hg38	По работам E. Lee et al. (2012) и E. Marchi et al. (2014)	
HERV-K-DeNe1	●	●	○	○	chr19:2890621(Alu)
HERV-K-DeNe2	●	●	○	○	chr18:30138227
HERV-K-DeNe3	●	●	○	○	chrUrn_K1270749v1:63347
HERV-K-De13	○	НД	○	○	chr4:117182160
HERV-K-Ne4	●	○	○	○	chr8:74432832
HERV-K-Ne5	●	○	○	○	chr19:5748571
HERV-K-Ne6**	●	○	○	●	chr12:43919858(L1)
HERV-K-Ne7**	●	○	○	●	chr5:65092618
HERV-K-De14***	○	●	○	●	chr20:12421693

* За основу взята таблица из работы A. Lee et al. (2014).

● – наличие провируса; ○ – отсутствие провируса; НД – нет данных.

Эти данные говорят за то, что после дивергенции от общего предка (*Homo antecessor*) и до их исчезновения неандертальцы пережили не менее 6 тяжелых пандемий, аналогичных ВИЧ/СПИДу, но вызванных экзогенными бетаретровирусами; денисовцы – не менее 3 таких пандемий. По современному виду человека прошли одна общая с денисовцами ретровирусная пандемия и две общие с неандертальцами. Эндогенизация экзогенных ретровирусов в геноме этих видов полная, что означает их массовые вымирания с истреблением всех неэндогенизовавшихся особей. Рост численности этих видов происходил за счет размножения особей, содержащих в геноме HERV-K.

Завершилась ли история неандертальцев и денисовцев очередными пандемиями ретровирусов, оказавшихся неспособными к эндогенизации в их геноме (например, относящихся к семейству лентивирусов), еще предстоит установить. Для нашего анализа важно то, что ретровирусные пандемии по-

вторяются в популяциях вида, к которому принадлежим мы и их исход на современном уровне развития ретровирусологии нельзя предугадать. Благоприятный, но не единственный для вида *H. sapiens* исход пандемии ВИЧ/СПИДа – эндогенизация ВИЧ, представлен на рис. 41.



Рис. 41. Эндогенизация экзогенного ретровируса в популяциях *H. sapiens*

Пока нет твердых доказательств способности ВИЧ к эндогенизации в геноме современного вида человека. Если эндогенизация и произойдет, то цена ее будет очень высока, так как *H. sapiens* не является для ВИЧ оптимальным хозяином. Об этом можно предполагать по большому количеству дефектных частиц ВИЧ, образующихся при его размножении в макрофагах и лимфоцитах (Finzi D. et al., 2006), и по его слабой способности к интеграции с геномом человека – только 1% всех покоящихся CD4 Т-клеток инфицированного индивидуума содержат интегрировавшуюся с ее геномом ДНК ВИЧ, т.е. провирус (Roth M.J. et al., 1989). «Чужой» он и другим семействам HERV генома человека (см. рис. 37). При использовании пакующих линий ретровирусных векторных систем показано, что векторная система на основе ВИЧ (лентивирус) упаковывает в вирусную частицу очень небольшое количество транскриптов HERV. Аналогичная пакующая линия для векторной системы на основе гаммаретровируса – вируса мышиной лейкемии (murine leukaemia virus, MLV) эффективно пакует транскрипты HERV (Zeifelder U. et al., 2007).

Проникновение ретровирусов в геном современного человека и его ближайших эволюционных предков происходило на разных территориях и во временные периоды, отделенные друг от друга сотнями тысяч лет. Молодые

семейства эндогенных бетаретровирусов современного человека – HERV-K113 и HERV-K115, унаследованы геномом современного человека от неизвестного, но ближайшего эволюционного предка: K113 появился в геноме нашего вида минимум 800 тыс. лет назад; K115 – 1,1 млн лет назад. В геноме ВИЧ-инфицированных афроамериканцев K113 встречается в 21% случаев, K115 – в 35% случаев. В геноме белых ВИЧ-инфицированных американцев – 9% и 6% соответственно (Jha A.R. et al., 2009). HERV-K106 интегрировался с зародышевой линией современного человека приблизительно 150 тыс. лет назад (Jha A.R. et al., 2011).

HERV сохраняют свою активность в геноме человека. Например, HERV-K10 способен формировать ретровирусные частицы. Индукция его мРНК возможна в клетках рака молочной железы человека путем добавления прогестерона и эстрадиола. Рассмотрение механизмов активации HERV не входит в задачу данной работы.

Временные масштабы, в рамках которых ретровирусы формировали геном человека, иллюстрируются историей взаимодействия с геном эволюционных предков человека эндогенных ретровирусов семейств ERV9 и HERV-K(HML-2).

Например, экспансия гаммаретровируса ERV9 в геноме предковых видов современных приматов Старого Света началась 38–30 млн лет назад – в олигоцене, когда происходило вымирание древних млекопитающих и формирование их современных видов. Но наиболее активно экспансия ERV9 по геному приматов осуществлялась в период их дивергенции от гиббонов на высшие виды обезьян (16–6 млн лет назад). Максимум транспозиционной активности семейством ERV9 достигнут в конце миоцена – 8–6 млн лет назад, когда в отряде приматов начало формироваться семейство гоминид, затем это ретровирусное семейство «угасло». В геноме современного человека сохранились более сотни дефектных ERV9 и по крайней мере 4 тыс. одиночных LTR (solitary LTRs), возникших благодаря гомологичной рекомбинации между 5'- и 3'-LTR полноразмерных ERV9, рассеянных по геному приматов в эволюционном прошлом (Lopez-Sanchez P. et al., 2005) (рис. 42).

Эволюционная история бетаретровирусного семейства HERV-K(HML-2) показывает, что ретровирусы могут возвращаться в эволюционную линию из неизвестного резервуара⁵, где они поддерживаются миллионы лет. Семейство HERV-K(HML-2) впервые интегрировалось с геномом приматов, предков современного человека, около 30 млн лет назад. Отдельные провирусы, сохранившиеся с первого «пришествия» этого семейства, у современного человека

⁵ Ранее мной было высказано предположение, что этим резервуаром могут быть одноклеточные организмы, поддерживающиеся в почвенных экосистемах (см. Супотницкий М.В., 2009).



Рис. 42. Эволюционная история эндогенного ретровирусного семейства ERV9 на фоне эволюционного дерева приматов

напоминают о себе вирусоподобными частицами, продуцируемыми клетками злокачественной опухоли – тератокарциномы (human teratocarcinoma cells). HERV-K(HML-2) «вернулся» в геном приматов Старого Света 6 млн лет назад (Turner et al., 2001).

Так как область U3 каждого LTR несет промотор, то почти 400 тыс. копий LTR-элементов, рассеившихся по хромосомам человека, не только фланкируют сложные элементы генома и участвуют в процессе их транспозиции, но и включаются в управление генами, прилегающими к области U3 HERV, добавляя в геном энхансер-промоторные последовательности и инициационные сайты для клеточных генов, включая альтернативную транскрипционную машину, тем самым увеличивая разнообразие изорформ генов (Katoh I., Kurata S., 2013). Каким образом HERV управляют генами своего нового хозяина, показано на схеме (рис. 43).

В плаценте оболочечные белки эндогенных ретровирусов выполняют роль белков слияния. Они экспрессируются в синцитиотрофобластном слое (syncytiotrophoblast layer), образованном посредством слияния мононуклеарных цитотрофобластов, и образуют участки синцития в тех участках плаценты, где начинается взаимодействие матери и плода (Dunlap K. et al., 2006; Esnault C. et al., 2014). Эти данные свидетельствуют о том, что информация, определяющая целостное развитие эмбриона человека, хотя и содержится в зиготе, но только как некая потенция, которая не реализуется без участия эндогенных ретровирусов матери (см. рис. 36).

Роль транспозированных ретроэлементов в эволюции и патологических процессах человека. Фактически – это единый процесс. Если в первом случае (эволюция) изменения в геноме подхватываются естественным отбором, то они либо изменяют эволюционную траекторию всего вида, либо приводят к

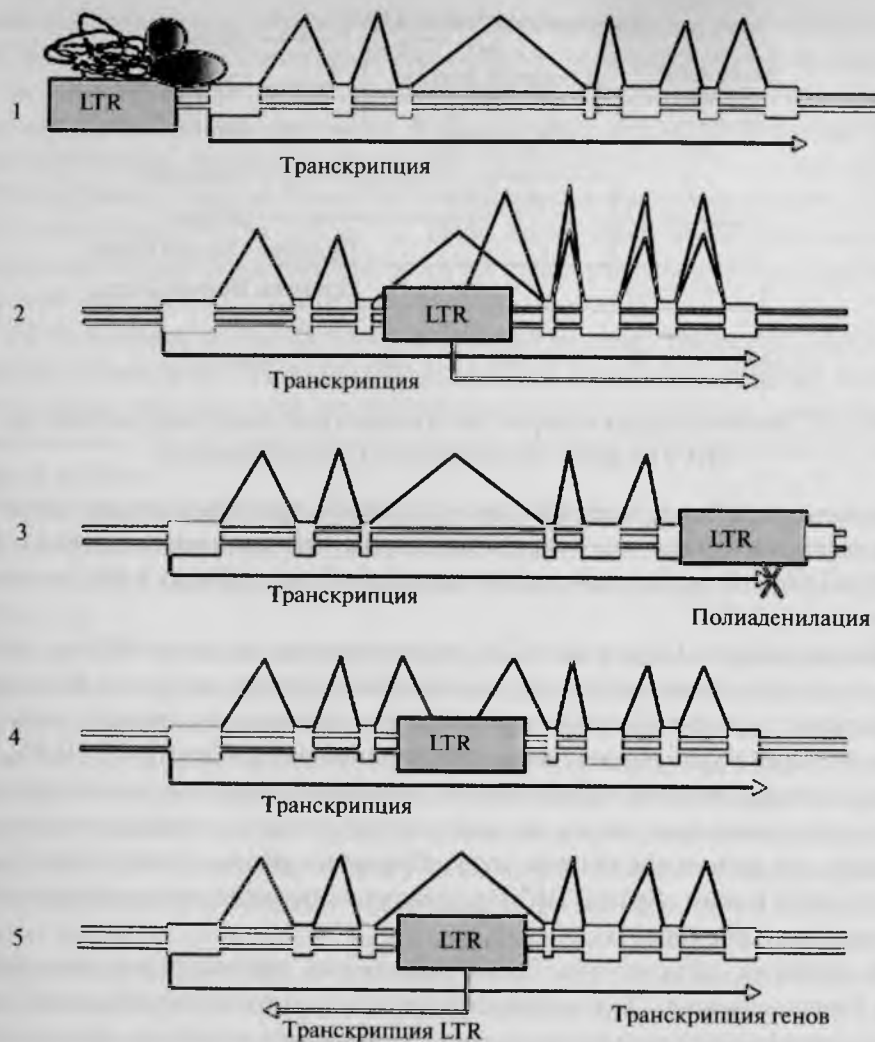


Рис. 43. Потенциальные механизмы контроля генов генома человека эндогенными ретровирусами.

1. Регуляция транскрипции генов через активность энхансеров. 2. Введение новых промоторов. 3. Введение новых полиадениляционных сигналов (терминируют действие РНК-полимеразы 2-го типа). 4. Разрушение интрон-экзонной структуры существовавших генов. 5. Регулирование экспрессии генов посредством РНК-интерференции

его расщеплению на новые виды или подвиды (эволюционная радиация). Развитие патологических процессов в результате активности ретроэлементов – это один из способов терминации вида, которым пользуется естественный отбор. Мутации наследуются по законам Менделя и, накапливаясь в отдельных

популяциях, постепенно делают их нежизнеспособными. Освободившиеся экологические ниши осваивают другие виды.

Ретротранспозоны L1. Обнаруженные в геноме современного человека L1-ретротранспозоны имеют свою эволюционную историю, насчитывающую не менее 100–150 млн лет (Furano A.V., 2000; Han K. et al., 2005); т.е. в известном нам виде они существовали у класса млекопитающих еще во времена господства рептилий (нижний мел). Образуют 16 различных семейств (L1PA16–L1PA1). Их активность в геноме человека значительно больше, чем HERV. «Пик» их размножения в эволюционно предшествующих человеку видах имел место в палеоцене – 60 млн лет назад (Deininger P., Batzer M., 2002). Вставочная история L1-элементов генома человека в основном написана семейством Ta-1, составляющим до 90% их популяции. Это семейство содержит значительно большее количество полноразмерных транспозонов, чем другие. Эффективно дуплицируя сами себя, L1 играют ключевую роль в увеличении генома вида посредством размножения нетранспозуемых Alu- и SVA-элементов и образования ретропсевдогенов.

Кроме наращивания генома, L1 способны управлять генами. Отдельные L1 имеют антисмысловые Pol II-промоторы, влияющие на экспрессию находящихся в непосредственной близости генов. Другие L1 могут выполнять функции энхансеров и регулировать гены, находящиеся на некотором расстоянии от них. Случайно вставившись в последовательность гена, L1 может блокировать его экспрессию и вызвать генетическую болезнь. Такой же эффект может иметь место в результате дупликации или делеции гена после неправильной гомологичной рекомбинации, спровоцированной активностью L1 (Ostertag E.M., Kazazian H., 2001).

Например, вставки L1 в интрон гена фукутина (fukutin gene)⁶, обнаруженные у пациента с мышечной дистрофией Фукуяата-типа, и в интрон CYBB-гена у пациентов с хроническим гранулематозом привели к альтернативному сплайсингу мРНК этих генов. Вставки полноразмерного L1 в интрон гена бета-глобина у пациентов с бета-талассемией и в ген RP2 у пациента с ретиноидным пигментозом (retinitis pigmentosa) привели к блокированию у них синтеза мРНК соответствующих генов. В большинстве патологических процессов, L1-вставки имели место уже в зародышевой линии, однако такая хронология появления вставок не является правилом. Они могут происходить и в соматических клетках. Это событие установлено для случаев, когда встав-

⁶ Кодируемый геном белок фукутин содержит 461 аминокислоту. Находится в цитоплазме клеток в секреторных везикулах. Предполагается, что до упаковки везикулы фукутин проходит через аппарат Гольджи. Считается, что фукутин оказывает влияние на процессы клеточной миграции в мозге, нарушение которых приводит к возникновению морфологических дефектов и умственной отсталости.

ка L1 в экзон адематоного полипоза кишечника (adenomatous polyposis coli, APC) привела к раку толстого кишечника (*Ostertag E.M., Kazazian H., 2001*).

Примером участия L1-ретротранспозонов в эволюции человека является образование секретируемых форм человеческого трансмембранного белка аттрактина (attractin). L1-ретротранспозируемый элемент обеспечил преждевременный стоп-кодон и полиаденилационный сайт, ответственные за синтез усеченного растворимого аттрактина. Обе формы, трансмембранный и растворимый белки, вовлекаются в клеточные взаимодействия в течение воспалительного процесса. Таким образом, вставки L1-ретроэлементов в данном конкретном случае создали для вида *H. sapiens* более тонкие механизмы регуляции воспалительных ответов (*Tang W. et al., 2000*).

Alu-ретроэлементы. Среди других семейств ретроэлементов Alu наиболее многочисленны в геноме современного человека. Они представлены более чем 1,4 млн копий, которые соответствуют 10% всей массы генома человека. Их число продолжает расти, и они встраиваются во все новые сайты генома с частотой примерно одно новое встраивание на 100–200 новорожденных (*Аст Г., 2005*).

Alu-ретроэлементы играют основную роль в процессе образования экзонов в интронных областях благодаря существованию у них участков (motifs), имеющих сходство с сайтами сплайсинга, или они образуют такой сайт посредством вариаций отдельных нуклеотидов интегрировавшимся в интрон Alu-элементом. Вставки Alu-экзонов также вводят преждевременные терминальные кодоны или рамки считывания, а сами Alu-элементы генома человека действуют как очень большой резервуар альтернативных экзонов. Сведения по патологическим процессам, вызываемым перемещениями по геному человека Alu-элементов, обобщены в табл. 18.

Таблица 18

Патологические процессы, вызываемые перемещением по геному человека Alu-элементов*

Ген	Болезнь	Субсемейство Alu	Инсерционный сайт	Ориентация	De novo (да или нет)
1	2	3	4	5	6
NF1	Нейрофиброматоз	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Да
BCHE	Ахолинэстеразозия		Экзон	Смысловая	Нет
F9	Гемофилия В	Ya5	Экзон	Смысловая	Да
CASR	Семейная гипокальциурическая гиперкальцемия	Ya4	Экзон	Антисмысловая	Нет
BRCA2	Рак груди	Y	Экзон	Смысловая	Нет
APC	Наследственная десмоидная болезнь**	Yb8	Экзон	Смысловая	Нет

1	2	3	4	5	6
BTK	X-связанная агаммаглобулинемия	Y	Экзон	Антисмысловая	Да
IL2RG	X-связанный тяжелый комбинированный иммунодефицит	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Нет
EYA1	Бранхио-оторенальный синдром	Ya5	Экзон	Антисмысловая	Да
FGFR2	Синдром Аперта	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Да
FGFR2	Синдром Аперта	Yb5		Антисмысловая	Да
ADD1	Болезнь Хангтингтона	–	Интрон	Смысловая	Нет
GK	Дефицит глицеролкиназы	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Нет
C1NH	Дефицит ингибитора C1	Y	Интрон	Смысловая	Нет
PBGD	Острая интермиттентная порфирия	Ya5	Экзон	Антисмысловая	Нет
MIVI-2	Ассоциируют с лейкемией	Ya5	?	?	Да
FIX	Гемофилия В	Ya3a1	Экзон	Антисмысловая	Нет
FIX	Гемофилия В	–	Экзон	Смысловая	Нет
RVIII	Гемофилия А	Yb8	Экзон	Антисмысловая	Нет
KIND1	Синдром Киндлера	YaSx	Экзоны	Делеция	Нет
MEN1	Множественная эндокринная неоплазия I типа ***	Alu-повтор	Экзоны и интроны	Делеция	Да

* За основу взята таблица из работы *E. M. Ostertag, H. Kazazian (2001)*.

** Hereditary desmoid disease.

*** Multiple endocrine neoplasia type I.

Приведенные выше данные показывают, что ВИЧ/СПИД-пандемия – это не первая ретровирусная пандемия среди людей современного вида. Такие пандемии сопровождали вид *H. sapiens* на протяжении всей его эволюции, эволюции предшествующих и параллельно существовавших видов людей и более отдаленных предков. Границы между эндогенными и экзогенными ретровирусами, между эндогенными ретровирусами и другими эндогенными ретроэлементами генома человека можно провести только на момент времени, воспринимаемый человеком. По мере масштабирования времени в пределы, вмещающие геологические эпохи, границы между ними становятся менее явными. Пандемии ретровирусных инфекций образно можно сравнить со «слоеным пирогом» – одни процессы происходят на фоне активности других, с разной скоростью и при взаимном влиянии друг на друга.

Верхний слой такого «пирога», и поэтому заметный для наших методов исследования и традиционного понимания инфекционных процессов, состав-

ляют активно размножающиеся в цитоплазме клеток хозяина ретровирусы (например, ВИЧ или HTLV). Продолжительность вызванных ими пандемий ограничивается временем существования инфицированного вида. Естественные исходы таких пандемий: эндогенизация ретровируса с возможным последующим изменением эволюционной траектории вида; терминация носителей ретровируса контагиозной циклической инфекцией; терминация самого вида.

Далее идет слой репликационно-активных форм эндогенизировавшихся ретровирусов. Они способны увеличивать количество своих копий в геноме человека через обратную транскрипцию, но не образуют инфекционные вирусные частицы. Масштаб времени, в котором можно отследить их активность, находится в пределах 1–6 млн лет, т.е. времени появления в таксоне новых видов и/или их исчезновения.

Нижний слой, самый «толстый» и древний, составляют не-LTR, неавтономные ретротроэлементы, ретропсевдогены и другие некодирующие белков ретротроэлементы – продолжительность их активности обычно соответствует геологическим эпохам. Они своего рода субстрат для образования новых генов.

К отдельным механизмам эволюционного процесса, в которых участвуют ретротроэлементы, вернемся ниже (см. «Ретровирусная эволюция», с. 183–185), а сейчас перейдем к основной надежде наших врачей в борьбе с ВИЧ, и основному мифу начальной стадии этой пандемии – к многократно обещанной нам ВИЧ-вакцине (с помощью которой мы «...покончим со СПИДом, как с натуральной оспой»; разумеется, навсегда!). Создатели таких вакцин пытаются нас приучить к мысли, что так как они уже получили антитела, узнающие поверхностные антигены ВИЧ, то и дело осталось за малым – научить их блокировать ВИЧ-инфекцию. Вот поэтому мы углубимся в эволюционную историю системы иммуноглобулинов человека.

Ретровирусы в эволюционной истории системы иммуноглобулинов человека. Суперсемейство иммуноглобулинов (Ig-SF) представляет собой огромное семейство белков адгезии, название которого более известно по названию одного из факторов иммунной системы позвоночных – иммуноглобулиновых антител, эволюционно появившихся в этом семействе последними. По данным, обобщенным В.Г.Галактионовым (2005), J. Klein и H. Niclajdis (2005), прародителем V-генов Ig-SF был ген белка Thy-1. Он образовался не менее 2 млрд лет назад в результате дивергенции более древнего гена белка, послужившего прототипом V- и C-доменов легкой цепи иммуноглобулинов.

Но прежде чем возникло основное свойство Ig-SF – разнообразие специфического взаимодействия с высокомолекулярными структурами на поверхности клеток, должно было произойти другое важное эволюционное событие – фрагментация V-гена. Ждать его после появления гена белка Thy-1 пришлось всего 1,5 млрд лет. Главным «виновником» формирования современного Ig-SF

вновь оказался *ретровирус*, внедрившийся в единый V-ген предков позвоночных животных около 450 млн лет назад. Это событие привело к расщеплению V-гена на собственно V-ген и D- и J-сегменты. Геномные участки, оказавшись самостоятельными, подвергались обычным генетическим процессам – в первую очередь транслокациям, тандемным дупликациям, рекомбинациям и случайным мутациям, инициируемым ретроэлементами.

Сначала многообразие таких структур увеличивалось за счет *транслокаций* (например, члены Ig-SF, имеющие V2-C2- и V1-C1-комбинации доменов) и *тандемных дупликаций*, включающих не только отдельные C- и V-гены, но и генные блоки V-C, в том числе те, которые усложнены включением D- и J-сегментов (V-D-J-C) или (V-J-C). В результате сформировался кластерный тип контроля над специфичностью антиген-распознающих молекул. Однако подобный тип формирования Ig-SF имел пределы, обусловленные величиной генома и невозможностью бесконечного наращивания кластерного типа организации генов.

Очередная ретровирусная атака какого-то предкового вида первых позвоночных привела к интродукции в их геном генов рекомбиназ ретровирусов RAG-1 и RAG-2, процесс реорганизации V-, D-, J-генных сегментов иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов ускорился. Случайность объединения V-, D-, J-генных сегментов определила множественность синтезируемых V-доменов и возможность дальнейшей эволюции системы специфического иммунитета. Сколько потребовалось миллионов лет для реализации такой «случайности», неизвестно, но их уже не приходилось «ждать» миллиарды лет – эволюционный маховик начал раскручиваться. Возникло множество V-генов (у млекопитающих в настоящее время их более 500). С закреплением естественным отбором механизма V(D)J-рекомбинации стало возрастать количество структур, способных к специфическому узнаванию «своего» (гомофильное узнавание) и «чужого» (гетерофильное узнавание). Дупликации и перестановки экзонов генов Ig-SF дали естественному отбору больше альтернатив в выборе конкурентоспособных многоклеточных структур. Эволюция живых существ теперь могла идти не только по пути наращивания структур, устроенных по одному образцу, но и по пути их дифференциации. Как частный вывод из истории участия ретровирусов в создании Ig-SF может быть предположение, что иммунная система человека отвечает на инфекцию, вызванную ретровирусами, совсем не так, как, например, на ВНО. Давайте внимательно к ним присмотримся.

Иммунные ответы на вирус иммунодефицита человека. В основе дивергенции и роста разнообразия ВИЧ в ходе инфекционного процесса лежит активность иммунной системы и, в частности, феномен антителозависимого усиления инфекции. Благодаря этому механизму появляются наиболее опасные T-тропные варианты ВИЧ (T-tropic или X4), элиминирующие T-клетки-хелперы, после чего болезнь входит в стадию СПИДа. Основным местом раз-

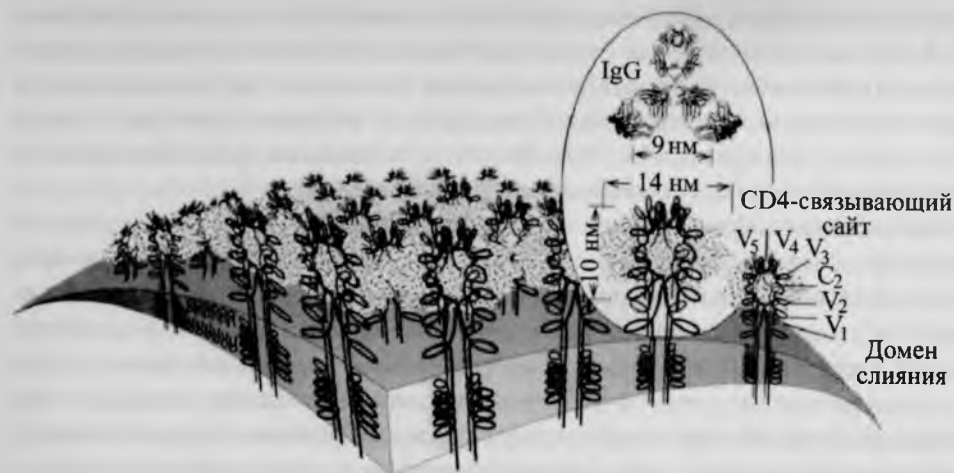


Рис. 44. Топография поверхности вириона ВИЧ-1.

Оболочечные гликопротеины (gp120/gp41) изображены как тетрамерные олигомеры. Карбонгидратный комплекс, включающий преимущественно олигоманнозу, изображен в виде «облака» вокруг гликопротеина. Показано антитело IgG. Оно не может взаимодействовать с gp120/gp41, потому что гликопротеин экранирован карбонгидратным комплексом. В то же время сайт связывания с рецептором CD4 Т-лимфоцитов остается открытым

множения ВИЧ становятся макрофаги с заблокированной им системой апоптоза, дивергенция вируса замедляется, его разнообразие поддерживается в основном за счет ошибок при обратной транскрипции⁷.

У ВИЧ-инфицированного человека нейтрализующие антитела играют совершенно иную роль, чем у человека, инфицированного ВНО. До 90% всех обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированного человека антител направлены на консервативный участок домена V3 поверхностного гликопротеина gp120. Домен V3 состоит из тримера гетеродимеров (trimer of heterodimers), сформированных двумя гликопротеинами, gp120 и gp41. Гликопротеин gp120 представляет собой высокогликозилированный белок, приблизительно половина массы которого составляют карбонгидраты, присоединенные к N-концу молекулы (Poignard P. et al., 2001). Анализ последовательностей различных изолятов ВИЧ позволил установить у gp120 переменные (V1–V5) и консервативные (C1–C5) регионы (рис. 44).

Консервативность отдельных доменов гликопротеина ВИЧ не имеет ничего общего с консервативным белком L1 ВНО. L1 доступен иммунной системе, антитела к нему блокируют инвазию ортопоквирусов в клетки (Su H. et al., 2005). Относительно консервативный сайт связывания гликопротеина ВИЧ с

⁷ См. главу 3.

рецептором клетки CD4 «заглублен» и малодоступен для антител. А консервативный корцепторный сайт является наиболее недоступным для антител на мономерном gp120 (Zwick M.B. et al., 2004).

Казалось бы, шанс для разработчиков ВИЧ-вакцин дает консервативный участок домена V3 gp120. Его консервативность обусловлена ролью в процессе проникновения ВИЧ в клетку. Корцепторы CCR5 и CXCR4 посредством V3-домена gp120 катализируют слияние вируса с мембраной клетки-мишени (Berger E.A. et al., 1999). Но с иммунологической точки зрения он оказался более сложным явлением, чем простой линейный эпитоп с такой же аминокислотной последовательностью или консервативный белок L1 ВНО. Оказалось, что домен представляет собой «шарнир», у которого консервативный участок V3 может оставаться неизменным в ходе инфекционного процесса, но конформация самого домена многократно меняется из-за большого количества замен аминокислот молекулы gp120 по обе стороны консервативного участка. В результате «поворачивания шарнира» валентность его взаимодействия со специфическим антителом снижается (Wei X. et al., 2003). Данный феномен нейтрализационной резистентности известен уже не менее 30 лет и характерен для инфекционных процессов, в которых участвуют ретровирусы. Ранее был описан для близкородственных ВИЧ ретровирусов – вируса кошачьей лейкемии, вызывающего лейкемию у кошек (Nicolaisen-Strouss K. et al., 1987); и вируса висны, поражающего ЦНС овец (Stanley J.S., 1987).

Но может быть тот относительно короткий период бессимптомного течения ВИЧ-инфекции, когда консервативный участок V3 доступен для нейтрализующих антител, станет решающим для блокирования ВИЧ-инфекции, если, например, путем добавления к вакцине иммуномодуляторов увеличить их количество? Это действительно «прогрессивная идея», имеющаяся во всех учебниках по иммунологии, ее приверженца никто не заподозрит в ненаучности или в отсутствии здравого смысла. Такие антитела к различным белкам ВИЧ у мышей и добровольцев можно получать годами за счет денег налогоплательщиков и в иммуноблоте доказывать их подлинность и специфическое взаимодействие с каким-либо белком ВИЧ, выдавая эти эксперименты за «создание и испытание кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа» (см. работу Сидоровича И.Г. с соавт., 2010).

На пути реализации и этой «прогрессивной идеи» есть препятствие – блокирования ВИЧ-инфекции нейтрализующими антителами в условиях *in vivo* не происходит и не может происходить в принципе. Их «нейтрализующее действие» проявляется феноменом антителозависимого усиления инфекции⁸ – на ранней стадии инфекционного процесса из-за шарнирного строения консервативного участка V3-петли gp120 – возникает феномен «инфекцион-

⁸ См. главу 3.

но-эволюционных качелей». В низких концентрациях нейтрализующие ВИЧ антитела усиливают инфицированность фагоцитирующих клеток. Когда их количество достигает какого-то порога, «шарнир поворачивается», и валентность антител по отношению к консервативному участку V3-петли gp120 снижается, но при этом формируется новый консервативный эпитоп, в отношении которого иммунная система немедленно начинает вырабатывать новые «нейтрализующие антитела», те, в свою очередь, вызывают феномен антителозависимого усиления инфекции. Цикл повторяется, клеточный тропизм ВИЧ, его антигенные свойства и вирулентность меняются, запускается механизм дивергенции и роста разнообразия ВИЧ. P. Nara et al. (1991) считают, что этот механизм лежит в основе способности ВИЧ приобретать тропность то к макрофагам, то к В- и Т-клеткам.

На пути разработчиков ВИЧ-вакцин стоит и феномен антигенного импринтинга⁹. Феномен уже более 20 лет назад показан: при исследовании защитного действия анти-ВИЧ-вакцин (Nara P. et al., 1991); при инфекционном процессе, вызванном ВИЧ (Müller S. et al., 1993).

Но разработчикам таких вакцин ни он, ни антителозависимое усиление инфекции не интересны¹⁰.

Комплемент. В соответствии с представлениями о роли иммунной системы в защите макроорганизма от патогенных микроорганизмов, сложившимися в начале XX в. и до сегодняшнего дня переписываемыми из учебника в учебник, комплемент должен контролировать ВИЧ-инфекцию, как и любую другую. Тем более что процесс развивается медленно, не сопровождается симптомами шока (как, например, это происходит при натуральной оспе или чуме). Но и комплемент при ВИЧ-инфекции ведет себя «не так». Плазма крови человека усиливает инфекционность ВИЧ в отношении мононуклеарных клеток и моноцит-производных макрофагов почти в 30 раз (Wu S. et al., 1995). В более детальных исследованиях установлено непосредственное связывание С1-домена gp120 ВИЧ с фактором Н комплемента (негативный регулятор активности комплемента, синтезируется макрофагом) и увеличение формирования синтиция CD4-зависимым образом (Pinter C. et al. 1995).

⁹ См. главу 2.

¹⁰ Абсолютно неинтересны! В 2012 г. мы подготовили «Руководство по проведению доклинических исследований. Иммунобиологические препараты». В разделе руководства «Доклинические исследования анти-ВИЧ-вакцин», представленном нам Р.М. Хаитовым, Г.О. Гудимой, Э.В. Карамовым и И.Г. Сидоровичем, ни один из этих феноменов даже не упоминается. Лично у меня сложилось впечатление, что вся работа по созданию ВИЧ-вакцин была спланирована на основе знаний по иммунологии, подчерпнутых из какого-то старого вузовского учебника за второй курс. Нет ничего удивительного в том, что она зашла в тупик.

Приведенные данные показывают, что иммунная система человека не воспринимает ВИЧ как нечто для нее чужое и не вступает в борьбу с ним, что действительно противоречит общепринятым взглядам на функционирование его иммунной системы, однако это противоречие исчезает, если учитывать роль самих ретровирусов в ее эволюции (см. выше). Но давайте посмотрим еще и на то, как функционируют так называемые «антиретровирусные системы» человека.

«Антиретровирусные системы» человека. Таких систем как минимум две: AID/APOBEC и TRIM5альфа. Они самостоятельны и не зависят ни друг от друга, ни от иммунной системы человека. Ген APOBEC/3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G) кодирует белок, который упаковывается в ретровирусные частицы, где дезаминирует цитозин на урацил в минус цепи вирусной ДНК в процессе обратной транскрипции. В результате чего в плюс цепи кДНК гуанозин заменяется аденином, и репликация ВИЧ останавливается (Wahl S. et al., 2006; Cullen B.G., 2006).

TRIM5альфа (tripartite interaction motif5-альфа) является тримерным белком и взаимодействует с гексамерным капсидом вируса через пролиновые пептидные группы, находящиеся в cis-конформации. Формирование комплекса «вирус-TRIM5альфа» блокирует этап «раздевания» вируса и перенос его нуклеиновой кислоты в ядро клетки. Инфекция блокируется еще до обратной транскрипции вирусной РНК.

На первый взгляд существование таких систем в Т-клетках-хелперах и в макрофагах понятно, оно предполагает наличие у них защиты от ретровирусов. Но от каких? Белок, кодируемый локусом генов APOBEC 3G, «работает» только с ВИЧ, утратившими ген белка Vif (фактор инфекционности вируса), и не влияет на продукцию вируса с полноценным Vif (Wahl S. et al., 2006; Cullen B.G., 2006). Следовательно, его основная функция заключается в устранении не всех ВИЧ, а только тех, которые не могут распространяться по популяциям человека. А TRIM5альфа «отсекает» от ядра клетки человека не ВИЧ-1, а «чужие» для него ретровирусы, например, SIV и ВИЧ-2 (Li X. et al., 2007; Kaiser S.M. et al., 2007).

Обе системы можно рассматривать не столько «антиретровирусными», сколько фильтрами, отделяющими «свои» ретровирусы (т.е. ВИЧ-1 и возможно другие, еще нам не известные), от каких-то других, присутствие которых в геноме современного вида человека «не предусмотрено» эволюционным процессом задолго до его появления.

Почему так работают антиретровирусные системы человека?

Причина та же, что заставляет иммунную систему человека участвовать в размножении и распространении ВИЧ – эти системы созданы самими ретровирусами и предполагают существование каких-то механизмов конкуренции

между самими ретровирусами за геном хозяина. Остатки ретровирусов с повторяющимися элементами (главным образом LTR из ERV класса I) в сумме составляют до 19% полного локуса APOBEC3 человека. Наиболее интенсивно они представлены в регионах, фланкирующих APOBEC3G и APOBEC3H (Conticello S.G. et al., 2005).

Показательна эволюционная история TRIM5альфа. Она изучена лучше, чем APOBEC3. По данным S. M. Kaiser et al. (2007), современный вариант этого белка унаследован человеком от какого-то его эволюционного предка, подвергшегося селективному давлению со стороны ретровируса PtERV1 не позже 3–4 млн лет назад и представлявшего угрозу для австралопитеков. Эпизоотии, вызванные ретровирусом PtERV1, привели к отбору человекообразных приматов, носителей гена белка TRIM5альфа, у которого в 332-й позиции находился аминокислота аргинин. У более ранних предков человекообразных в этой позиции находилась аминокислота глутамин. Это предковое состояние сохранилось у гиббонов, орангутанов и горилл. Поэтому TRIM5альфа человека эффективен против PtERV1, но бессилён против ВИЧ. В геномах шимпанзе и гориллы сохранились остатки провируса PtERV1. В геноме человека эндогенного варианта этого ретровируса нет. Возможно, селективное давление ВИЧ на популяции людей в отдаленной перспективе и приведет к отбору каких-то человеческих линий с TRIM5альфа предкового типа, как это предполагают S. M. Kaiser et al. (2007). Можно утверждать, что PtERV1 частично предопределил судьбу вида *H.sapiens* 3–4 млн лет назад, т.е. тогда, когда самого вида не было.

Сравнение инфекционных и эпидемических процессов, вызванных вирусом натуральной оспы и вирусом иммунодефицита человека. Оба инфекционных процесса сопровождаются диссеминацией вируса фагоцитирующими клетками по органам и тканям с выбросом молекул межклеточного общения (хемокинов и лимфокинов) в количествах, значительно превышающих физиологическую норму и, соответственно, проявляющийся развитием патологических реакций (т.е. болезни). Но для инфекционного процесса, вызванного ВНО, его продолжительность лимитируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы хозяина. При рассмотрении инфекционного процесса данного типа речь идет не о конкретном количестве суток, в течение которых начинается и прекращается инфекционный процесс, а о способности клеточной и гуморальной иммунной системы его контролировать. Для инфекционной болезни, развивающейся вследствие инфекционного процесса, лимитируемого клеточной и гуморальной иммунной системой, характерны следующие периоды: инкубационный, продромальный, нарастания симптомов, разгара болезни, угасания клинических проявлений болезни, выздоровления (реконвалесценции) с формированием стерильного иммунитета. Поэтому такие инфекционные процессы целесообразно называть *циклическими*

инфекционными процессами. Как правило, они представляют собой *монопроцессы, т.е. вызываются одним микроорганизмом.* Эпидемии, вызываемые микроорганизмами, использующими такую стратегию (стратегия первого типа), обычно прекращаются из-за формирования иммунной прослойки среди населения, угасания активности природного очага или в результате противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв эпидемической цепи. Они и есть те эпидемии, на борьбу с которыми направлены современные противоэпидемические мероприятия.

Ответы иммунной системы человека на ВНО и ВИЧ эффективны, но прямо противоположны по содержанию. В отличие от ВНО, пролиферация ВИЧ не контролируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы. Наоборот, иммунная система помогает вирусу расширить свой ареал за счет фагоцитирующих клеток. Вызываемый таким паразитом инфекционный процесс не блокируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы. Поэтому он не носит циклический характер, не предполагает периода угасания клинических проявлений болезни и выздоровления больного (реконвалесценции). Передача паразита между хозяевами происходит растянутым во времени, но всегда реализуемым путем – половым, без которого вид не может размножаться. Такая стратегия (стратегия второго типа) дает преимущества паразиту среди особей малочисленных популяций хозяев, обитающих на обширных территориях.

По мере развития ВИЧ-инфекции фагоцитирующие клетки, утратившие контроль со стороны Т- и В-клеточных составляющих иммунной системы, начинают играть в инфекционном процессе ту же роль «мусорщиков», которую они играли у первых многоклеточных животных, что проявляется множеством вялых и длительно текущих инфекционных процессов, называемых СПИД-ассоциируемыми. Взаимодействие вызывающих их возбудителей между собой, с ВИЧ и клетками иммунной системы, носит специфический характер, прослеживаемый по крайней мере на надклеточном, клеточном и генетическом уровнях¹¹. Как пример *надклеточного* специфического взаимодействия можно привести участие белка SP-A в развитии туберкулеза. Присутствующий в бронхоальвеолярной жидкости ВИЧ-инфицированных людей SP-A усиливает прикрепление *M. tuberculosis* к альвеолярным макрофагам (Downing J.P. et al., 1995).

Клеточное специфическое взаимодействие иллюстрируется следующими примерами: CDKN1A/p21 – классический ингибитор G1-фазы клеточного цикла индуцируется как ВИЧ, так микобактериями, но одновременно он является стимулятором жизненного цикла и ВИЧ, и микобактерий в макрофагальной клетке (Vazquez N. et al., 2005); индукция *M. avium* основного транскрипци-

¹¹ Более подробно см. в работе М.В.Супотницкого (2009).

онного активатора воспалительных цитокинов, NF-κB, ведет к увеличению экспрессии CCR5 и цитокинов, стимулирующих репликацию ВИЧ (Wahl S.M. et al., 2000; Wahl S. et al., 2003; Vazquez N. et al., 2005); экспрессия генов ВИЧ, регулируемая посредством LTR, может быть трансактивирована регуляторными генами многих ДНК-вирусов; они же способны повысить чувствительность к ВИЧ у CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток; «переключить» тропность ВИЧ с корецептора CCR5 на корецептор CXCR4 (Urnovitz H.B., Murphy W.H., 1996; Lusso P. et al., 2007).

Обнаружены взаимоотношения между эндогенными и экзогенными ретровирусами на уровне генома. Эндогенные ретровирусы и ретроэлементы участвуют в комплементации нарушенных функций экзогенных ретровирусов. Отдельные HERV-K имеют транскрипционно активные открытые рамки считывания и кодируют собственную протеазу, идентичную протеазе ВИЧ. Протеаза HERV-K может комплементировать функцию протеазы ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов, подвергнутых лечению ингибиторами протеаз, и тем самым значительно снизить эффективность таких препаратов (Padow M. et al., 2000). Экзогенные ретровирусы активизируют эндогенные ретровирусы и ретроэлементы. J.J. Goedert et al. (1999) показали усиление экспрессии генов эндогенного ретровируса K10 (HERV-K10) у ВИЧ-инфицированных людей и больных СПИДом и, соответственно, повышение риска развития у них тестикулярного рака (testicular cancer). ВИЧ индуцирует появление вирусных частиц HERV-K(HML-2) в сыворотке человека (Contreras-Galindo R. et al., 2006; 2007).

Следовательно, инфекционный процесс, вызванный ВИЧ, является многокомпонентным. Его сложность нарастает по мере ослабления контроля над фагоцитирующими клетками со стороны Т- и В-составляющих иммунной системы. Чтобы понятийно отделить такие процессы от инфекционных процессов, контролируемых Т- и В-составляющими иммунной системы, целесообразно ввести термин «многокомпонентный нециклический инфекционный процесс».

В табл. 19 представлен сравнительный анализ свойств ВНО и ВИЧ.

Таблица 19

Принципиальные различия биологических свойств ВНО и ВИЧ

Свойства	ВНО	ВИЧ
1	2	3
Таксономия	Семейство Poxviridae	Семейство Retroviridae
Механизм проникновения в организм человека	Воздушно-капельным путем	Половым, от матери к плоду и через инфицированную кровь
Репликация на начальном этапе инфекционного процесса (первичная вирусемия)	Преимущественно в моноцитах/макрофагах	Преимущественно в фагоцитирующих клетках (макрофаги, моноциты, дендритные клетки) и Т-хелперах

1	2	3
Течение инфекционного процесса	Циклический монопроцесс	Многокомпонентный нециклический процесс
Развитие стерильного иммунитета	Возможно	Невозможно
Т- и В-клеточные ответы	Сохранены	Нарушены
Взаимоотношения с фагоцитирующими клетками	Паразитические	Преимущественно симбиотические
Основная антигенная детерминанта	Консервативный белок L1. Необходим для сборки вириона, поэтому не подвергается конформационным изменениям	Консервативный домен V3 гликопротеина gp120. Относится к структурам, связывающимся с рецепторами на поверхности макрофагов и Т-хелперов, подвержен конформационным изменениям
Роль в инфекционном процессе антител к основным антигенным детерминантам	Блокируют инфекционный процесс	Усиливают инфекционный процесс
Феномен антителизависимого усиления инфекции	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен первичного антигенного греха	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен инфекционно-эволюционных качелей	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен молчащей педиатрической инфекции	Не наблюдается	Наблюдается
Роль комплемента в инфекционном процессе	Блокирует инфекционный процесс	Усиливает инфекционный процесс
Наличие в геноме человека подобных структур	Нет	Не менее 42% генома составляют эндогенные ретроэлементы
Взаимодействие с системой АРОВЕС макрофагов и Т-хелперов	Нет	Система поддерживает варианты вируса с интактным геном <i>vif</i> (вирулентности)

Сопоставление приведенных в табл. 19 данных показывает, что проблема ВИЧ/СПИД-пандемии имеет принципиально иной характер, чем эпидемии периода «до ВИЧ», и читателю целесообразно самому себе задать себе вопрос: «Можем ли мы бороться с ВИЧ/СПИД-пандемией по лекалам, разработанным для борьбы с принципиально иными инфекциями?».

Применимость опыта борьбы с натуральной оспой для борьбы с пандемией ВИЧ/СПИДа. При всем обилии лжи, окружающей анти-ВИЧ-мероприятия, самой удручающей является ложь о роли вакцинации в ликви-

дации натуральной оспы. Удручающей эта ложь является потому, что легко опровергается путем обращения к документам ВОЗ начала 1980-х гг., причем сами эти документы есть в медицинских библиотеках¹².

Стратегия Программы ликвидации натуральной оспы в глобальном масштабе, провозглашенной ВОЗ в 1959 г., на её первом этапе действительно сводилась к массовой вакцинации населения. Но в реальных условиях ликвидации оспы в развивающихся странах использование только массовых прививок оказалось недостаточным. Например, начиная с 1962 г. кампания массовой вакцинации в Индии не привела к сколько-нибудь заметному снижению заболеваемости натуральной оспой к 1967 г. Наоборот, через пять лет после начала национальной кампании по ликвидации оспы в 1962 г. число регистрируемых случаев в Индии было выше уровней, отмечавшихся за любой год после 1958 г. В Индонезии на острове Ява, где охват вакцинацией населения превышал 90%, продолжалась трансмиссия оспы (*Глобальная ликвидация..., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998*).

На заседании научной группы по ликвидации оспы (октябрь, 1967 г.) эксперты рассмотрели ход выполнения как отдельных национальных программ, так и Программы в целом с обращением особого внимания на факторы, оказывающие отрицательное влияние на ее развитие. Наиболее существенным было то, что эта научная группа впервые подчеркнула важность эпидемиологического надзора. Эпиднадзор стал основным компонентом второго этапа Программы во всех ее фазах. Проведение систематической вакцинации населения рассматривалось как поддерживающая мера. Опыт ряда стран Западной Африки показал, что введение системы активного эпиднадзора позволяет быстро выявлять вспышки натуральной оспы и проводить эффективные меры по их ограничению и подавлению с помощью экстренной вакцинации населения этих районов. Новая для программы система оказалась более эффективной для прерывания трансмиссии оспы, чем «поголовная» вакцинация даже в тех случаях, когда было вакцинировано менее половины населения на данной территории. С учетом этих данных Комитет экспертов определил эпиднадзор как краеугольный камень стратегии ликвидации оспы (*Глобальная ликвидация..., 1980; Хендерсон Д.А., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998*).

Помимо переоценки роли эпиднадзора, сделанной научной группой в 1967 г. и Комитетом экспертов по ликвидации оспы в 1972 г., чрезвычайное значение имели: рекомендация о необходимости введения оценки и контроля каждого компонента Программы и развитие службы регистрации и оповеще-

¹² В фондах Центральной научной медицинской библиотеки Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова имеется документ ВОЗ «Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы» (1980). Его шифр: ООН 19/26.

ния о случаях заболевания. Именно контроль за результатами проведенной работы обеспечил реальную базу для принятия правильных решений. Через год, в декабре 1979 г., Глобальная комиссия по удостоверению ликвидации оспы пришла к выводу об успешном завершении Программы в глобальном масштабе (*Глобальная ликвидация..., 1980; Хендерсон Д.А., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998*).

Теперь давайте посмотрим, что на практике означает перенос этого опыта на борьбу с ВИЧ-пандемией. Возможно ли такое в принципе? Сначала придется многократно исследовать сложными иммунологическими и молекулярно-генетическими методами (а не только путем осмотра санитаром кожных покровов) население каждого города или деревни на носительство ВИЧ. Затем выявленных ВИЧ-инфицированных жителей изолировать до конца их жизни (а не на 5–10 суток, как это делали в очагах натуральной оспы в Индии), и только потом оставшееся население многократно вакцинировать ВИЧ-вакциной, если такая вдруг будет создана.

Можно ли «изъять» почти 50 млн ВИЧ-инфицированных человек из эпидемических цепочек? Нет. Тогда зачем «пускать пыль в глаза» бесконечными разговорами типа: «Вот создадим ВИЧ-вакцину и покончим с ВИЧ, как с натуральной оспой»? Не покончим! Не покончим с ВИЧ/СПИД-пандемией и путем ее тщательного замалчивания, как это имеет место в настоящее время.

Результаты экспериментов, проведенных на людях фирмой Merck в Южной Африке с целью изучения протективного эффекта ВИЧ-вакцины, предсказуемо катастрофичны. Из 741 вакцинированного добровольца 24 впоследствии инфицировались ВИЧ. В другой группе добровольцев, получивших плацебо, 21 из 762 участников также были инфицированы. Эксперимент, по результатам больше похожий на преступление, был досрочно прекращен¹³. Исследователи из Merck предпочли не интересоваться тем, сколько ВИЧ-инфицированных будет в обеих группах через три, пять и более лет. Их не заинтересовало сравнение данных, как быстро болезнь переходит в стадию СПИДа у вакцинированных и невакцинированных. Как будто, «прекратив эксперимент» на бумаге, можно прекратить развитие антигенного импринтинга и антителизависимого усиления инфекции в случае контакта иммунной системы вакцинированного ВИЧ-вакциной африканца с ВИЧ.

В исследованиях ВИЧ-вакцин на людях есть моральный аспект, которым пренебрегают отечественные исследователи. Способность ретровирусов включать свою ДНК-копию в геном клетки, и тем самым уходить от ответов иммунной системы хозяина, была известна задолго до открытия ВИЧ (*Альштейн А.Д., 1982; Лем С., 1989*). Феномен антителизависимого усиления ин-

¹³ Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate. News Release, 2007.

фекции при ВИЧ-инфекции описан в научной литературе еще в 1988 г. (Robinson W.E. et al., 1988), а феномен антигенного импринтинга в 1991 г. (Nara P.L. et al., 1991). Следовательно, исход «экспериментов» по созданию ВИЧ-вакцин был ясен еще на рубеже 1980/1990-х гг.¹⁴ Опасность таких вакцин для вакцинированных добровольцев тогда же было нетрудно спрогнозировать. Но «разработчики» ВИЧ-вакцин уже более 25 лет обманывают и налогоплательщиков, за счет которых идет их якобы разработка, и людей, согласившихся участвовать в таких экспериментах. К тому же потеряно время. Вместо того чтобы разрабатывать противозидемические мероприятия исходя из реалий эпидемиологии и иммунологии ВИЧ/СПИД-пандемии, эти годы впустую потрачены на ожидание спасительной вакцины.

Отдаленные последствия применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-позитивных беременных женщин для профилактики ВИЧ-инфекции у детей. Помимо перспективы создания ВИЧ-вакцины оптимизм медицинским работникам вселяет еще и возможность рождения ВИЧ-негативных детей от ВИЧ-инфицированных матерей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Однако в более отдаленной перспективе этот способ профилактики ВИЧ-инфекции может создать новые проблемы для медицинской науки, *первая* из них заключается в ухудшении жизнеспособности родившихся детей; *вторая* – в трудно прогнозируемых эволюционных последствиях ВААРТ для человека, как биологического вида.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что ребенок, родившийся от ВИЧ-инфицированной матери, получавшей ВААРТ, рождается с угнетенной иммунной системой, реагирующей на вакцинацию так же, как и ребенок с ВИЧ-инфекцией на ранней ее стадии. Такие дети на пике вакцинального ответа слабее реагируют на дифтерийный анатоксин и коклюшный компонент АКДС-вакцины. У них синтезируется меньше антител изотипа IgG и всех его субклассов, а также IgA, но повышена продукция IgM. Их иммунный ответ отличается избыточной несбалансированной экспансией CD4+T- и $\gamma\delta$ T-клеток (характерно для ранней стадии ВИЧ-инфекции). Они слабее формируют как гиперчувствительность замедленного, так и немедленного типа к анатоксинам (Кузьмина М.Н. с соавт., 2010; Мац А.Н., 2013). Также

¹⁴ В 1989 г. известный писатель и философ Станислав Лем (1921–2006) в советском журнале «Природа» опубликовал статью, в которой на основе биологических свойств ВИЧ и стратегии его паразитизма в популяциях людей указал на невозможность создания ВИЧ-вакцины и тупиковость правозащитных мер борьбы с пандемией ВИЧ/СПИДа. Мной в 1997 г. в журнале «Биотехнология» опубликована статья, в которой на основе патентных описаний ведущих разработчиков вакцин было показано исчерпание возможностей технологий, используемых для создания ВИЧ-вакцин (см. Супотницкий М.В., 1997).

установлено, что смертность среди таких детей в постнеонатальном периоде в 5,83 раза выше, чем у здоровых детей. У них имеет место снижение антропометрических показателей, задержка нервно-психического развития, хроническая белково-энергетическая недостаточность, анемия и угнетение иммунной системы с неясным механизмом развития (Котова Н.В., 2008).

На то, что рост количества детей, имеющих иммунологическую несостоятельность, связанную с внутриутробным экспонированием к ВИЧ/ВААРТ, представляет собой новую педиатрическую проблему и опасно недооценивать ее влияние на состояние общественного здравоохранения в будущем, первыми обратили внимание И.В. Богдельников с соавт. (2014). Они описали случай летальной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у ребенка, рожденного от ВИЧ-позитивной матери (получавшей ВААРТ во время беременности), но не имеющего доказанной ВИЧ-инфекции. По их данным, иммунодефицитное состояние у ребенка развилось задолго до ОРВИ и без внешних провоцирующих условий. Результаты патологоанатомического и патогистологического исследования соответствовали картине ранней стадии ВИЧ-инфекции. Авторами высказано предположение, что не только ВААРТ влияет на функционирование иммунной системы ребенка, в ее подавлении возможно участие активизировавшихся эндогенных ретровирусов. Десятки тысяч детей, рожденные ВИЧ-положительными матерями, получавшими ВААРТ, не являются ВИЧ-инфицированными по тем критериям, которые сегодня приняты (!), но их нельзя считать и здоровыми. Такие дети длительное время должны быть под наблюдением в группе риска до достижения ими взрослого возраста. Для них должны быть разработаны отдельный календарь профилактических прививок и иммунокорректирующие мероприятия, учитывающие состояние их иммунной системы на момент вакцинации.

Эволюционную проблему составляют «молчащие педиатрические инфекции» («silent pediatric infections»). По данным P. Vazquez et al. (2006), суть феномена заключается в обнаружении провирусной ДНК ВИЧ в мононуклеарных клетках крови серонегативных детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных родителей три и более лет назад. Эпидемическая опасность и масштабы распространения феномена неясны. Является ли такой тип течения ВИЧ-инфекции абортным или это проявление эндогенизации вируса, или еще что-то другое – станет окончательно ясно только через несколько десятилетий, когда удастся проследить наследование провирусной ДНК ВИЧ у следующих поколений людей.

Ретровирусная эволюция¹⁵. Эволюционное прошлое иммунной системы многоклеточных организмов свидетельствует о закреплении за ней естествен-

¹⁵ Подробное обоснование приведено в работах М.В. Супотницкого (2000, 2009, 2012, 2013).

ным отбором резервуарной роли по отношению к экзогенным ретровирусам. Благодаря клеткам иммунной системы происходит размножение и накопление в популяции вида экзогенных ретровирусов до какой-то критической массы, позволяющей некоторым из них эндогенизироваться в зародышевой линии отдельных особей инфицированного вида. В дальнейшем они передаются вертикально, инициируя наращивание его генетического материала образованием новых своих копий, усложняя геном образованием ретроэлементов других типов, новых экзонов из интронов и/или увеличивая количество генов, подвергающихся альтернативному сплайсингу, что приводит к изменению эволюционной траектории вида.

Этот процесс целесообразно назвать *ретровирусной эволюцией*. Он создает варианты аллелей генов, подвидов, видов, из которых естественный отбор «выбирает» наиболее приспособленные к данной среде обитания. Либо вид, получивший неадаптивный признак, приспособливается к жизни в той среде, где этот признак становится нейтральным. Сами ретровирусы являются не только творцами этих вариантов, но и факторами их естественного отбора.

Для ретровирусной эволюции характерно чередование длительных периодов стабильности генома вида (активность ретроэлементов в его геноме угасла), когда основные черты вида сохраняются неизменными, и коротких периодов быстрых изменений в геноме («длительных» и «коротких» в геологическом масштабе времени), приводящих к появлению новых фенотипических признаков, подхватываемых естественным отбором. Такой период наступает вслед за эндогенезацией ретровирусов и вызванной ими повышенной активностью других ретроэлементов генома. Вид преобразуется или погибает благодаря инерции процесса дестабилизации генома. Геномы, неэндогенизировавшие ретровирус, погибают в результате многокомпонентного инфекционного процесса, развившегося у их хозяина после истощения иммунной системы, являющейся для экзогенных ретровирусов резервуаром и средой размножения.

Для описания инерционности процесса ретровирусной эволюции я не нашел подходящего понятия в доступной литературе, поэтому предлагаю сделать это через условный образ «маховика эволюции». Представим себе его как вращение вокруг оси огромного и тяжелого чугунного колеса, запущенного каким-то сильным внешним воздействием (в рассматриваемом примере – эндогенезацией экзогенных ретровирусов и пролиферацией по геному их эндогенных производных) и накопившего кинетическую энергию при ускорении (начавшиеся процессы усложнения генома). Воздействие прекратилось, но колесо (ретровирусная эволюция) продолжает вращаться, отдавая кинетическую энергию на сопротивление кинематической цепи (естественному отбору). Инерционность процесса ретровирусной эволюции приводит к созданию генетического задела на будущее вида (таксона), предохраняющего

щего его дальнейшую эволюцию. Остановка «маховика эволюции» приводит к остановке эволюции вида (таксона) и к его персистентному существованию в узких экологических нишах до тех пор, пока они не будут заняты другими видами. ВИЧ/СПИД-пандемия – частный случай ретровирусной эволюции в таксоне приматов на самом раннем ее этапе, т. е. «до эндогенезации» экзогенного ретровируса (ВИЧ) в геноме вида (в нашем случае – *H. sapiens*).

Политический фактор. После распада СССР в основу борьбы с ВИЧ/СПИДом в России был положен якобы «эффективный западный опыт», и это при том, что в мире в октябре 1994 г. насчитывалось уже 14 млн ВИЧ-инфицированных, из них почти 1 млн проживали в Северной Америке, а в России инфицированы были только 774 человека. Вкратце этот «опыт», который якобы обязательно надо внедрить в России, обобщен в статье Маши Гессен, опубликованной в газете «Новое время» в 1994 г.:

– обследование на ВИЧ беременных женщин, как это предполагал аналогичный советский закон, принятый в 1990 г., должно быть прекращено, так как «подавляющее большинство больных СПИДом детей заражены в больницах, а не в утробе матери». Автор выражает радость, что Минздрав России в 1993 г. прекратил эту «абсурдную практику»;

– должно быть прекращено обследование на ВИЧ приезжающих в Россию иностранцев, как проявление «ксенофобной логики»;

– население России не должно обследоваться на ВИЧ, «деньги должны тратиться на просвещение, а не на обследование населения» (но Гессен допускает возможность такого обследования населения США). Автор ссылается на рекомендации ВОЗ по борьбе со СПИДом, опубликованные в 1991 г., в которых эта организация категорически возражает против любого вида обязательного обследования, «как неоправданного нарушения прав человека»; и на мнение Европейского суда по правам человека, постановившего в начале 1994 г., что принудительное обследование на ВИЧ нарушает Европейскую конвенцию по правам человека¹⁶;

– должно быть отменено обязательное тестирование лиц, занимающихся «определенными видами деятельности», закрепленное в новом Законе, например, хирургов.

¹⁶ В начале 1990-х гг. в России в год тестировали на ВИЧ до 25 млн человек. Стоимость отечественных тест-систем составляла 15 центов против 1,5–2 долларов за рубежом, т. е. ВИЧ-диагностика обходилась тогда 7,5 млн рублей/год, что несоразмерно для государства, обладающего такими природными богатствами. Система предполагала направленное тестирование: 80% ВИЧ-инфицированных выявлялось благодаря тестированию; 13–15% – путем выяснения контактов ВИЧ-инфицированных (т. е. эпиднадзором); 5–7% приходилось на «анонимные кабинеты», что позволяло владеть эпидемической ситуацией (Соснов А., 1994).

Нельзя утверждать, что в те годы никто не замечал пагубность всех этих псевдопротивоэпидемических мероприятий. Еще находились «эпидемиологи-ретрограды», вроде академика АМН СССР П. Н. Бургасова и главы департамента здравоохранения Нью-Йорка Стивена Джозефа (Stephen Joseph), которые считали, что, пока не будут созданы эффективные средства профилактики и лечения ВИЧ/СПИД, в основу борьбы с этой болезнью должен быть положен эпиднадзор, предполагающий выявление ВИЧ-инфицированных, установление всей эпидемической цепочки для каждого инфицированного, предупреждение носителей ВИЧ-инфекции об их статусе и назначение соответствующего лечения выявленным ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом.

Но политический фактор энергично вытеснял научное мышление из сознания специалистов на политкорректное. Журналист Майкл Спектр (M. Specter) поделился воспоминаниями, как это происходило:

«Как тут не вспомнить 1988-й год, когда в Стокгольме я слушал доклад главы департамента здравоохранения Нью-Йорка Стивена Джозефа на Пятой Международной конференции по СПИДу. Это были тревожные времена, тогда все боялись СПИДа. И в тот момент Джозеф тоже предупреждал, что у нас на раскачку времени нет. Он призывал к тому, чтобы чиновники, представители общественного здравоохранения, как можно быстрее взялись за работу – а в то времена это означало, что они должны были разработать систему, позволяющую отследить контакты всех, кто заразился ВИЧ. С медицинской точки зрения, инициатива Джозефа была правильной. В то время в нашем обществе гомофобия практически не скрывалась, а дискриминация и страхи подпитывали друг друга, поэтому предложение Джозефа вызвало бурю негодования, и на некоторое время ее отложили в долгий ящик»¹⁷ (Specter M., 2014).

В 1994 г. известные российские ученые В. А. Козлов и Э. В. Карамов направили письмо президенту Б. Н. Ельцину, в котором доводили до его сведения, что СПИД из проблемы медицинской перерос в проблему геополитическую,

¹⁷ Вот прямая цитата «This is not a problem faced only by the world's poorest nations. In 1988, I sat in an auditorium in Stockholm as Stephen Joseph, who was then the New York City Health Commissioner, addressed the Fifth International Conference on AIDS. It was an explosive period in the history of the epidemic, and Joseph argued, essentially, that there was no more time to dawdle. He said that public-health officials needed to intervene early, and that meant they ought to develop a system for tracing the contacts of those who had become infected with H.I.V. Medically, the suggestion made sense. In a society in which homophobia was rarely concealed, and where discrimination and fear fed each other constantly, the suggestion caused an uproar, and, at least for a while, it was shelved». Получается, что в 1988 г. ни для кого не было секретом, что борьба с ВИЧ/СПИДом заведомо строится на основе принципов очень далеких от медицинской науки. Этим и объясняется глухое молчание СМИ, научного и политического истеблишмента, сопровождающее эту катастрофу.

и поэтому борьба с этой эпидемией входит в сферу стратегических интересов России¹⁸. Но их демарш ни к чему не привел. Прозападное правительство России шло по пути обретения «западных ценностей» и зависящих от них кредитов, а сами эти ученые попали в ловушку простого решения проблемы ВИЧ/СПИДа путем создания ВИЧ-вакцины. Таким образом, противоэпидемические меры борьбы с ВИЧ/СПИДом с начала его распространения в России не имели под собой научной основы, не имеют они ее и сегодня.

Итоги политизации проблемы ВИЧ/СПИДа. В 2015 г. в России зарегистрировано до 95 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции. В конце января 2016 г. в России официально зарегистрирован миллион ВИЧ-инфицированных граждан. Только половина из них связана с употреблением наркотиков, остальные россияне заразились половым путем, в основном при гетеросексуальных связях. Специалисты предполагают, что еще не менее 500 тыс. россиян просто не знают о том, что тоже инфицированы ВИЧ.

Сегодня в зависимости от региона каждый двадцатый мужчина-россиянин 21–40 лет может быть ВИЧ-инфицирован. По данным мониторинга Роспотребнадзора, в 2013 г. выявлено 4800 новых ВИЧ-инфицированных москвичей, в 2014 г. – еще 5200, т.е. инфицирование ВИЧ жителей Москвы идет по нарастающей. К концу 2015 г. в Москве зарегистрировано 52700 ВИЧ-позитивных горожан. Многие из них поступают в стационар уже в крайне тяжелом состоянии. А кроме москвичей, в городе было зарегистрировано еще до 50 тыс. иногородних ВИЧ-позитивных. И, вероятно, большинство из них никуда не уехали. В Тольятти инфицировано до 3% населения.

ВИЧ/СПИД уже не считается уделом маргиналов. ВИЧ вышел за пределы так называемых групп риска, и теперь его могут получить даже те, кто не употребляет наркотиков и хранит верность сексуальным партнерам. При более позднем старте процент инфицированных у нас раза в три выше, чем в ЕС. В два раза – чем во Франции, и в десять – чем в Германии.

Система здравоохранения не выдерживает нагрузки ВИЧ-инфекции на ее бюджет. Самая экономная схема терапии для ВИЧ-инфицированного россиянина обходится государству в 20 тыс. руб./год, средняя – 80–90 тыс. руб./год. Основной показатель для начала терапии – количество лимфоцитов в крови с маркером CD4/мкл. Согласно рекомендациям, которые действуют в нашей стране, лечение начинают при уровне менее 350 клеток/мкл. Но сейчас в виду дефицита средств терапию назначают, когда лимфоцитов CD4 около 200/мкл.

¹⁸ Им принадлежит известная характеристика принятого в 1995 г. Федерального закона № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» как «закона о наблюдении за распространением инфекции» (см. Со-снов А., 1994).

То есть когда у ВИЧ-инфицированного есть прямая угроза развития СПИДа. ВИЧ постепенно приобретает резистентность к антиретровирусным препаратам. После 2011 г. финансирование остановилось, и денег с трудом хватало только на лечение небольшой части ВИЧ-позитивных. В результате за последние пять лет количество зараженных ВИЧ россиян увеличилось почти в два раза. В 2016 г. запланировано двукратное увеличение бюджетных расходов на борьбу ВИЧ/СПИДом – до 41 млрд рублей¹⁹ (всего из госбюджета на здравоохранение в 2016 г. предполагается выделить 476 млрд рублей, т.е. почти 1/10 всех средств идет на неэффективную борьбу с ВИЧ/СПИД-пандемией). Но идей никаких.

* * *

Тупиковость современного подхода к противодействию ВИЧ/СПИД-пандемии, включающая надежды на вакцинацию, обусловлена недооценкой следующих факторов:

1) пандемия ВИЧ/СПИДа не является пандемий в привычном понимании этого термина, как мы рассматриваем пандемии гриппа, чумы, холеры или натуральной оспы. По своей сути она представляет работающий механизм прерывистой эволюции видов (в данном случае входящих в таксон приматов), воспринимаемая нами как пандемия лишь в привычном для нас же масштабе времени. Функционирование иммунной системы человека при ВИЧ-инфекции направлено не на блокирование ВИЧ, а на его эндогенизацию в геноме нашего вида, что достигается, с одной стороны, эффективным эпидемическим распространением ВИЧ; с другой – наличием механизмов (один из них – феномен антителозависимого усиления инфекции), позволяющих ВИЧ инфицировать плод во время внутриутробного развития;

2) благодаря тому, что действие иммунной системы человека не направлено на блокирование вызываемого ВИЧ инфекционного процесса, его течение нециклично, не предполагает периода угасания клинических проявлений болезни, выздоровления больного и обрыва эпидемических цепочек. Инфекционный процесс, вызванный ВИЧ, является многокомпонентным. Его сложность нарастает по мере ослабления контроля над фагоцитирующими клетками со стороны Т- и В-составляющих иммунной системы. Также нециклически и многокомпонентен эпидемический процесс, вызываемый ВИЧ. Передача вируса между людьми происходит всегда реализуемым путем – половым, без которого вид не может размножаться, поэтому ВИЧ формирует растянутые во времени бесконечные эпидемические цепочки. Пандемия не имеет механизмов самоограничения, аналогичных тем, что имеются у циклических пандемий.

¹⁹ Из интервью руководителя федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, академика РАН, профессора Вадима Валентиновича Покровского информационному portalу «Лента.Ру» 27.01.2016 г.

Заключение

Вакцинация, как способ специфической профилактики инфекционных болезней, в постсоветское время в России перерождается из научного подхода к профилактике инфекционных болезней в некую идеологическую фикцию. Эпидемическая обстановка в стране за эти годы изменилась в худшую сторону, но подходы к массовой вакцинации населения остаются прежними, ВИЧ-инфицированность населения, его генотипический состав при вакцинациях вообще игнорируются, огромный пласт научных данных по иммунным ответам на вакцинацию и инфекционные процессы замалчивается. В самой же эпидемиологии прочно укрепились простые контагионистические бизнес-схемы – «появился новый вирус, будет эпидемия, дайте денег на вакцину» и т.п. Однообразие научной мысли с шагом назад минимум на 100 лет. Все глубже проваливаясь в бездонную яму ВИЧ/СПИДа, мы не пытаемся из нее выбраться. «Скованные по рукам и ногам» правозащитной демагогией и политкорректными представлениями об иммунитете, мы даже не пытаемся задуматься, что ждет наших детей и внуков. Мира без ВИЧ/СПИДа уже не будет. Каких-то принципиально новых научных заделов на будущее, оригинальных научных школ и «точек роста» на их основе, не проглядывается. Тому подтверждение массовая профанация эпидемиологии гриппа во время его псевдопандемий нулевых годов и глухое молчание истеблишмента научного сообщества в отношении полного провала осуществленных ими же по западным лекалам анти-ВИЧ-мероприятий.

Эпидемическая ситуация и сопровождающая ее научная стагнация в России уже таковы, что их опасно игнорировать. В доклиническом и клиническом исследованиях вакцин и специфических иммуноглобулинов выявление и изучение феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции должно стать обязательным и проводиться на основе специально разработанных фармакопейных статей. Эти же феномены необходимо учитывать при планировании массовых вакцинаций населения. О возможности связанных с ними осложнений должны предупреждаться волонтеры, участвующие в исследовании безопасности и эффективности новых иммунобиологических препаратов. Стандартом клинических исследований иммунобиологических препаратов должна быть проверка волонтеров на наличие в их геноме мутаций, сказывающихся на эффективности ответов на препарат иммунной системы и других физиологических систем организма, участвующих в патогенезе болезни. Частоту таких мутаций в вакцинируемой популяции необходимо учитывать при определении отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения вакцины.

Необходимо разработать фармакопейные статьи на методы обнаружения стерилизующих компонентов в вакцинах и других лекарственных препаратах, вводимых в организм человека парентерально. Ввоз на территорию России вакцин для стерилизации животных, которые могут использоваться для стерилизации людей, целесообразно запретить.

Надо открыто признать наше поражение в борьбе с ВИЧ/СПИД-пандемией, 1 млн ВИЧ-инфицированных россиян – это серьезное основание, чтобы задуматься, а все ли мы делали и делаем правильно в противодействии этой пандемии? Приведенные в монографии данные показывают, что для борьбы с ВИЧ/СПИДом не могут быть применены ни противоэпидемические мероприятия, предназначенные для противодействия самоограничивающимся циклическим моноэпидемиям и монопандемиям (вакцинация, карантин и др.); ни те, что практикуются сейчас, в большей своей части основанные на правозащитной демагогии из 1990-х гг.

Необходимо принять научно обоснованную стратегию борьбы с нециклическими многокомпонентными эпидемическими процессами. Ее разработка представляет собой уникальную и не имеющую аналогов в истории медицины задачу. Усилия в борьбе с пандемией ВИЧ/СПИДа целесообразно перенести с соблюдения прав секс-меньшинств в плоскость борьбы за сохранение человека как биологического вида. Надо быть готовым к тому, что меры, которые могут затормозить ВИЧ/СПИД-пандемию, должны планироваться на сотни лет вперед и исходить из особенностей этой пандемии, а не из интересов лиц, не желающих изменять свое поведение, и лукавых соображений политиков.

Для выхода из сложившегося научного тупика России нужны мыслящие медицинские специалисты, а не бесплатные дилеры фармкомпаний. Поэтому современные учебники не должны создавать впечатление у студента и у врача некой законченности знания. Наоборот, дав представления об известном, они одновременно должны очертить круг неизвестного, нерешенных задач и неразрешенных противоречий, с которыми им предстоит встретиться на практике. Со второго курса ВУЗа будущим врачам необходимо получать более полные представления об иммунных ответах организма человека на возбудители инфекционных болезней, включая знания феноменов антигенного импринтинга, антителозависимого усиления инфекции, клинических и патогенетических проявлений при инфекционных процессах генетических дефектов иммунной системы и других физиологических систем организма человека, участвующих в патогенезе болезни. Эти же факторы должны учитываться и при расследовании случаев поствакцинальных осложнений.

В списке литературы более 430 ссылок на источники, по ним любой желающий может проверить мои положения, составить собственное мнение по рассмотренным в монографии проблемам.

Словарь общих терминов

Аллели – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака. В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется гомозиготным, или два разных – тогда говорят о гетерозиготном организме.

Аллогенный лимфолиз – способность сенсibilизированных лимфоцитов разрушать клетки-мишени, идентичные тем клеткам, которые вызвали сенсibilизацию.

Антивакцинаторство (антипрививочное, противопрививочное движение) – общественное движение, без научного обоснования оспаривающее эффективность, безопасность и правомерность вакцинации, в частности – массовой вакцинации.

Антиген (англ. *antigen* от *antibody-generator* – «производитель антител») – это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. По отношению к организму антигены могут быть как внешнего, так и внутреннего происхождения. Хотя все антигены могут связываться с антителами, не все они могут вызвать массовую продукцию этих антител организмом, то есть иммунный ответ. Антиген, способный вызывать иммунный ответ организма, называют иммуногеном.

Антигенпредставляющие клетки или антигенпрезентирующие клетки (АПК, англ. *antigen-presenting cell, APC*) – клетки, которые экспонируют чужеродный антиген в комплексе с молекулами главного комплекса (англ. *MHC*) на своей поверхности. Т-лимфоциты могут распознавать такие комплексы при помощи Т-клеточных рецепторов (англ. *TCR*). Антигенпредставляющие клетки процессируют антиген и представляют его Т-клеткам.

Вакцинация (от лат. *vaccus* – корова) – введение антигенного материала с целью вызвать иммунитет к болезни, который предотвратит заражение или ослабит его негативные последствия.

Вакцинология – наука о вакцинах и других иммунобиологических препаратах, обеспечивающих развитие иммунитета при их введении с целью профилактики, диагностики и лечения болезней.

Гаплотип (сокр. от «гаплоидный генотип») – совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе. Если же при кроссинговере комбинация аллелей меняется (что происходит очень редко), говорят о возникновении нового гаплотипа. Гаплотип может быть как у одного локуса, так и у целого генома. Генотип определенных генов диплоидной особи со-

стоит из двух гаплотипов, расположенных на двух хромосомах, полученных от матери и отца соответственно. В генетической генеалогии гаплотипом также называют результат исследования STR-маркеров на нескольких локусах Y хромосомы, при этом количество повторов называется аллелем.

Гаптены (от греч. прикреплять) – низкомолекулярные вещества, не обладающие иммуногенностью и приобретающие их при увеличении молекулярного веса (например, за счет прикрепления к специальному белку-носителю – т. н. «шлепперу»). Гаптены отличаются очень высоким уровнем специфичности (очень часто в определении специфичности участвует всего один радикал). Соединения с ММ менее 10000 Да, например, лекарственные средства, сами по себе не иммуногенны. Такие соединения принято называть гаптенами. Гаптены приобретают иммуногенность лишь после соединения с высокомолекулярным белком-носителем. Гаптены не могут стимулировать выработку антител, но могут связываться с ними. Гаптены – простые химические соединения, в основном ароматического ряда, не в состоянии запускать иммунный процесс, демонстрируя тем самым отсутствие иммуногенных свойств. В то же время они обладают вполне конкретной специфичностью, то есть способностью вступать в реакции взаимодействия с предсуществующими к ним антителами. Обычно гаптен – небольшая функциональная группа, представляющая собой одну детерминанту. Гаптенами могут быть органические соединения, фениларсонат, моно- и олигосахариды, а также олигопептиды. Наиболее часто используемый гаптен – динитрофенил (ДНФ). Гаптены могут связываться с уже имеющимся антителом или поверхностным рецептором на специфической В-клетке, но не способны вызвать образование антител, поскольку гаптены не иммуногенны. Однако они приобретают иммуногенность при соединении с подходящим белком-носителем. В настоящее время установлено, что функция носителя заключается в стимуляции Т-хелперов, помогающих В-клеткам реагировать на гаптен.

Геном – совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма. Геном содержит биологическую информацию, необходимую для построения и поддержания организма. Большинство геномов, в том числе геном человека и геномы всех остальных клеточных форм жизни, построены из ДНК, однако некоторые вирусы имеют геномы из РНК. Существует также и другое определение термина «геном», в котором под геномом понимают совокупность генетического материала гаплоидного набора хромосом данного вида. Когда говорят о размерах генома эукариот, то подразумевают именно это определение генома, то есть размер эукариотического генома измеряют в парах нуклеотидов ДНК или пикограммах ДНК на гаплоидный геном.

Генотип – совокупность генов данного организма, которая, в отличие от понятия генофонд, характеризует особь, а не вид. Сходное понятие геном обозначает совокупность генов, содержащихся в гаплоидном (одинарном) набо-

ре хромосом данного организма. Вместе с факторами внешней среды геном определяет фенотип организма. Обычно о генотипе говорят в контексте определенного гена, у полиплоидных особей он обозначает комбинацию аллелей данного гена (см. гомозигота, гетерозигота). Большинство генов проявляются в фенотипе организма, но фенотип и генотип различны по следующим показателям: 1. По источнику информации (генотип определяется при изучении ДНК особи, фенотип регистрируется при наблюдении внешнего вида организма). 2. Генотип не всегда соответствует одному и тому же фенотипу. Некоторые гены проявляются в фенотипе только в определенных условиях. С другой стороны, некоторые фенотипы, например окраска шерсти животных, являются результатом взаимодействия нескольких генов по типу комплементарности.

Денисовский человек («Денисовец») – предположительно вид/подвид вымерших людей, известный по крайне фрагментарному материалу, обнаруженному в Денисовой пещере в Солонешенском районе Алтайского края России. Ещё 40 тыс. лет назад денисовцы населяли ареал, пересекающийся по времени и месту с территориями в Азии, где жили неандертальцы и современные люди. Эволюционное расхождение денисовцев и гейдельбергского человека из испанской пещеры Сима де лос Уэсос (Сьерра-де-Атапуэрка), по данным изучения мтДНК, произошло 700 тыс. лет назад. Денисовцы и неандертальцы разделились около 500 тыс. лет назад, а *Homo sapiens* отделился от их общего предка 700–765 тыс. лет назад.

Иммунитет (лат. *immunitas* – освобождение, избавление от чего-либо) – невосприимчивость, сопротивляемость организма к инфекциям и инвазиям чужеродных организмов, а также воздействию чужеродных веществ, обладающих антигенными свойствами.

Иммунная система – система органов, существующая у позвоночных животных и объединяющая органы и ткани, которые защищают организм от заболеваний, идентифицируя и уничтожая опухолевые клетки и патогенные микроорганизмы.

Иммунный ответ – это сложная многокомпонентная, кооперативная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию. Явление иммунного ответа лежит в основе иммунитета.

Иммуногенность – способность антигена вызывать иммунный ответ вне зависимости от его иммунной специфичности. Степень иммуногенности зависит не только от свойств молекулы антигена, но и от условий введения в организм, а также дополнительных воздействий.

Иммунология (от лат. *immunis* – свободный, освобожденный, избавленный от чего-либо + греч. логос – знание) – медико-биологическая наука, изучающая реакции организма на чужеродные структуры (антигены): механизмы этих реакций, их проявления, течение и исход в норме и патологии, а также разрабатывающая методы исследования и лечения.

Интерлейкины – группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами (по этой причине было выбрано окончание «-лейкин»). Также производятся моноклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками. Интерлейкины являются частью иммунной системы.

Интерлейкин 12 (IL-12) – провоспалительный цитокин. Основными его продуцентами являются моноциты, макрофаги, а также дендритные клетки, нейтрофилы, активированные лимфоциты. Индукторами синтеза цитокина служат микробные компоненты и продукты. Основными клетками-мишенями IL-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты. Цитокин активирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность, усиливает пролиферацию ЕК и Т-лимфоцитов и продукцию других цитокинов. Главный эффект – индукция синтеза IFN-гамма.

Кодоминирование – тип взаимодействия аллелей генов, при котором оба аллеля в полной мере проявляют своё действие. В результате, так как проявляются оба родительских признака, фенотипический гибрид получает новый, усреднённый вариант двух родительских признаков. Так, у гомозигот AA развивается признак А, у гомозигот A¹A¹ – признак А¹, а у гетерозигот AA¹ развиваются оба признака.

Локус – в генетике означает местоположение определённого гена на генетической или цитологической карте хромосомы. Вариант последовательности ДНК в данном локусе называется аллелью. Упорядоченный перечень локусов для какого-либо генома называется генетической картой. Генное картирование – это определение локуса для специфического биологического признака. Диплоидные или полиплоидные клетки, которые несут одинаковые аллели на каком-либо локусе называются гомозиготными по этому локусу, а те, которые несут различные аллели – гетерозиготными.

Провирус – ДНК-копия РНК-генома ретровируса, интегрировавшаяся с геномом человека в единую молекулу ДНК.

Рестрикция – способность продуктов генов МНС ограничивать функции Т-лимфоцитов в индукции, межклеточной кооперации и эффекторных механизмах иммунного ответа. Элементами рестрикции Т-цитотоксических лимфоцитов являются белки МНС класса I, Т-хелперов – белки МНС класса II.

Ретровирус – семейство РНК-вирусов, образующих с помощью фермента обратной транскриптазы ДНК-копию своего генома (провирус), интегрирующуюся с геномом человека в единую молекулу ДНК.

Ретровирусная эволюция – процесс усложнения или упрощения генома вида, изменяющий его эволюционную траекторию, вызванный активностью эндогенных ретроэлементов. Он создает варианты видов, подвидов, аллелей генов, из которых естественный отбор «выбирает» наиболее приспособленные к данной среде обитания; либо вид, получивший неадаптивный признак, приспособляется к жизни в той среде, где этот признак становится нейтральным.

Синдром (болезнь) Рейтера – ревматическое заболевание, характеризующееся сочетанным поражением урогенитального тракта (уретритом и простатитом), суставов (моно- или полиартритом) и слизистой глаз (конъюнктивитом), развивающимися последовательно или одновременно. Восновесиндрома Рейтералегитаутоиммунный процесс, вызванный кишечной или мочеполовой инфекцией. Диагностическими критериями являются связь с перенесенной инфекцией, лабораторное выявление возбудителя и характерных изменений крови, клинический симптомокомплекс. Лечение включает антибиотикотерапию инфекции и противовоспалительную терапию артрита. Синдром Рейтера имеет тенденцию к рецидивам и хронизации процесса.

Т-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты. CTL – вид Т-лимфоцитов, осуществляющий лизис повреждённых клеток собственного организма. Мишени Т-киллеров – это клетки, поражённые внутриклеточными паразитами (к которым относятся вирусы и некоторые виды бактерий), опухолевые клетки. Т-киллеры являются основным компонентом антивирусного иммунитета.

Т-клеточные рецепторы (TCR) – поверхностные белковые комплексы Т-лимфоцитов, ответственные за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности антиген-представляющих клеток. TCR состоит из двух субъединиц, заякоренных в клеточной мембране и ассоциирован с многосубъединичным комплексом CD3. Взаимодействие TCR с МНС и связанным с ним антигеном ведет к активации Т-лимфоцитов и является ключевой точкой в запуске иммунного ответа.

Т-хелперы – Т-лимфоциты, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, НК-клетки, презентуя им фрагменты чужеродного антигена при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Основным фенотипическим признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы CD4. Т-хелперы распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости 2 класса. Выделяют несколько подтипов Т-хелперов: *Т-хелперы 0* (Th0) – «наивные», недифференцированные Т-хелперы; *Т-хелперы 1* (Th1) – преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя Т-киллеры; основной выделяемый цитокин – интерферон-гамма; *Т-хелперы 2* (Th2) – активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа; продуцируют интерлейкины 4, 5 и 13; Т-хелперы 3 (T-reg, Т-регуляторы, Т-супрессоры) – экспрессируют на поверхности молекулы CD25 и Foxp3, секретируют интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta) и супрессируют иммунный ответ; *Т-хелперы 17* (Th17) – подтип Т-хелперов, который в боль-

ших количествах продуцирует провоспалительный цитокин – ИЛ-17. Показана роль Th17-клеток в развитии аутоиммунной патологии.

Фактор некроза опухоли (ФНО, фактор некроза опухоли-альфа, *tumor necrosis factor, TNF*) – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активирует лейкоциты, один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов. Впервые был обнаружен в сыворотке мышей, которым были введены БЦЖ и эндотоксин. Сыворотка из таких мышей обладала цитотоксическим и цитостатическим действием на некоторые трансформированные клеточные линии, а также вызывала геморрагический некроз и уменьшение привитых опухолей у мышей. Активирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB. Избыточная продукция ФНО вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), цитотоксический эффект на клетки организма.

Хромосомы – нуклеопротеидные структуры в ядре эукариотической клетки, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации и которые предназначены для её хранения, реализации и передачи. Хромосомы четко различимы в световом микроскопе только в период митотического или мейотического деления клетки. Набор всех хромосом клетки, называемый кариотипом, является видоспецифичным признаком, для которого характерен относительно низкий уровень индивидуальной изменчивости.

Цитокины – пептиды с ММ, не превышающей 30 кДа, выполняющие функцию обмена сигналами между клетками. Секретируются лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, ретикулярными фибробластами, эндотелиальными клетками и другими типами клеток. Регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется.

Экспрессия генов – это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок. Экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса: и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии посттрансляционных модификаций белков.

Банк нежелательных эффектов, возникающих в ходе конструирования вакцин

Решение	Нежелательный эффект	Устранение нежелательного эффекта (порядковый номер решения)*
1	2	3
1. Вакцина живая	Реверсия к патогенным формам. Ограниченный период жизни живого компонента. Контаминация посторонними патогенами. Возможность развития инфекционного процесса у людей с генетическими дефектами иммунной системы и страдающих иммунодефицитами различного генеза	Инактивация живого компонента вакцины, использование субъединичных вакцин (2) Использование бактериальных экспозиционных векторов для клонирования генов антигенов (13)
	Антигенный импринтинг	ДНК-иммунизация (16)
	Антителозависимое усиление инфекции	Отказ от использования вакцины данного типа (2) То же (2)
2. Вакцина инактивированная или субъединичная	Малая эффективность индуцирования клеточного звена иммунитета	Длительная и эффективная презентация антигенов клеткам иммунной системы (3–16)
	Антигенный импринтинг	Удаление перекрестно реагирующих эпитопов у доминантного антигена вируса
	Антителозависимое усиление инфекции	Включение в состав вакцины антигенного компонента без эпитопов, вызывающих синтез антител с перекрестной специфичностью, неспособных блокировать развитие инфекции, но взаимодействующих с Fc- или C-рецепторами на поверхности моноцитов/макрофагов (16) Запуск в тканях вакцинированного человека синтеза специфических к возбудителю инфекционной болезни антител, обладающих протективным действием, но без полноценного Fc-участка (16)
3. Соединение ковалентной связью антигена и иммуностимулирующего носителя	Образование иммунных комплексов	Отказ от использования вакцины данного типа Устранение неспецифических эпитопов у протективного антигена

1	2	3
3. Соединение ковалентной связью антигена и иммунизирующего носителя	Повышение реактогенности ответа на носитель	Уменьшение ММ антигена. Уменьшение ММ носителя. Использование носителя, не вызывающего иммунный ответ у макроорганизма
		Исключение носителя и увеличение антигенной плотности эпитопов малоиммунногенных пептидов другим способом (14)
	Индукция иммунного ответа на носитель	Конъюгирование антигена с небелковыми носителями, способными к гидрофобному взаимодействию с клетками иммунной системы
	Наличие в конъюгатах токсических компонентов	Замена способов конъюгирования, использующих восстановительное аминирование
4. Включение антигена в иском	Низкая иммуногенность	Введение в антигенную композицию пептидов с эпитопами, распознаваемыми Т-хелперами, – белка F вируса кори, белка CSP возбудителей малярии и др. Увеличение размера комплекса до 35 нм за счет включения холестерина и фосфолипидов
	Токсичность комплекса	Очистка входящих в состав комплекса три-терпеновых гликозидов. Включение в комплекс липидов (5)
5. Включение антигена в липидный комплекс	Низкая иммуногенность комплекса	Замена липидов с алифатическими жирными кислотами на липиды, содержащие длинные алкильные цепи
6. Включение антигена в состав многофазной системы «вода-масло» или «масло-вода»	Низкая иммуногенность	Создание капель достаточно мелкого размера (менее 1 мкм), позволяющего макрофагам активно усваивать композицию в целом
		Стабилизация многофазной системы
		Включение в композицию лимфокинов (8)
	Токсичность	Включение в качестве ПАВ иммунопотенциаторов
Замена неметаболизируемого (минерального) масла метаболизируемым (соевым и арахисовым маслами, скваленом и др.) Замена клеток микобактерий сложными соединениями, например, пептидогликаном стафилококков и др.		
7. Включение антигена в многофазную систему типа «липосома»	Низкая иммуногенность	Представление антигена на наружной поверхности липосомы
		Включение в липосому компонентов, распознаваемых Т-хелперными лимфоцитами или цитотоксическими Т-лимфоцитами (9)
		Активация деления и дифференциации лимфоцитов В- и Т-субпопуляций в месте введения вакцины включением в состав липосомы лимфокинов (8)

1	2	3
8. Включение в состав вакцин лимфокинов	Низкая иммуногенность	Стабилизация лимфокина в вакцинной композиции
		Получение слитых генов лимфокинов и иммуногенных белков
	Токсичность	Подбор (конструирование) лимфокина с определенными свойствами
		Адресная доставка лимфокинов, например, в составе липосомы
9. Включение в состав вакцинных препаратов структур, избирательно взаимодействующих с иммунокомпетентными клетками	Низкая иммуногенность	Медленное высвобождение лимфокина из вакцинной композиции (11)
		Комбинированное введение лимфокинов с другими иммуностимуляторами в меньших дозах
10. Включение генов иммуногенных детерминант в состав вирусных векторов, способных к персистенции в макроорганизме	Отсутствие инфекционности у очищенной вирусной ДНК	Конъюгирование антигена со структурами, способными избирательно связываться с рецепторами на поверхности определенных иммунокомпетентных клеток (тафтсин, LFA-3 и др.)
		Конструирование рекомбинантных плазмид, обеспечивающих интеграцию чужеродного генетического материала в геном вируса и др. Совершенствование способов получения рекомбинантного потомства
	Развитие инфекционного процесса у ослабленных и иммунодефицитных больных	Переход к ДНК-вакцинам (15)
		Конструирование экспрессирующих векторов с низкой способностью к репликации
		Переход к бактериальным экспозиционным векторам (13)
	Антигенная конкуренция между вектором и антигеном	Переход к ДНК-вакцинам (16)
Переход к вакцинам, представляющим собой полимерные композиции (11)		
Развитие осложнений после иммунизации иммунокомпетентных пациентов	Переход к вакцинам, представляющим собой полимерные композиции (11)	
	Переход к ДНК-вакцинам (16)	
		Усиление экспрессии антигена
		Получение вирусных векторов, обладающих повышенной чувствительностью к интерферону
		Клонирование в геном вакцинообразующего вектора генов лимфокинов

1	2	3
	Низкая иммуногенность	Использование для вакцинации иммунокомпетентных пациентов вакцинообразующих векторов, активно размножающихся в организме Эффективная экспрессия гетерологичных генов без существенной репликации и персистенции вектора в макроорганизме (16)
11. Включение антигенов в состав полимерной композиции	Низкая иммуногенность	Использование в качестве полимеров соединений, продукты распада которых являются иммуностимуляторами Переход к ДНК-вакцинам (16) Использование полимеров, удлиняющих период высвобождения антигенов из таких композиций Включение в полимерные композиции: лимфокинов (8); антигенов, соединенных с иммуностимулирующим носителем ковалентной связью (3); антигенов в составе «искама» или липидного комплекса (4, 5); антигенов, включенных в многофазные системы (17); антигенов, конъюгированных с антителами (12)
12. Использование комплексов «антиген – антитело»	Низкая иммуногенность	Повышение избирательности МАТ, взаимодействующих с иммунокомпетентными клетками Использование антител для получения иммуносорбента, который затем используется как адъювант, способный формировать антигенное депо
13. Включение антигенных белков в поверхностные структуры бактерий	Низкая иммуногенность	Исключение внутриклеточной экспрессии антигена Включение антигенов в белки, образующие петлеобразные структуры на поверхности бактериальной клетки (белок LamB E. coli и др.) Синтез антигенов в составе фимбрий, липопротенинового сигнального полипептида и др. систем, позволяющих извлекать антигенный белок в составе внеклеточных структур, способных к гидрофобному взаимодействию с иммунокомпетентными клетками
	Антигенная конкуренция между вектором и антигеном	Переход к вакцинам, включающим полимерные композиции (11) Переход к ДНК-вакцинам (16) Усиление экспрессии гена антигена

1	2	3
14. Имитация конформации природных антигенов	Низкая иммуногенность	Для пептидов, не содержащих сложных конформационных эпитопов – полимеризация по принципу «голова к хвосту» или путем образования межмолекулярных дисульфидных связей между остатками цистеина Создание сложных конформационных эпитопов – циклизация белковых субъединиц и использование морфогенетической сборки (структур типа «псевдовируса», «виросома» и др.). Сорбирование (конъюгирование) на (с) микросферических (кими) носителях (ми)
15. Включение антигена в гели гидрокси алюминия	Невозможность индукции клеточного звена иммунитета	Презентация антигена клеткам иммунной системы другими способами (10, 13, 16)
16. ДНК-иммунизация	Низкая иммуногенность Развитие осложнений после иммунизации	Усиление и продление экспрессии гена антигена. Введение вместе с плазмидной ДНК лимфокинов. Внутривенное введение ДНК-вакцины Не использовать ДНК-иммунизацию, если человек ранее был иммунизирован данным антигеном любым другим способом
17. Вирусные антигены	Низкая иммуногенность	Длительная и эффективная презентация антигена клеткам иммунной системы (3–16)
	Токсичность	Клонирование (синтез) отдельных антигенных эпитопов (см. «узкий защитный спектр» и «антигенный дрейф»)
18. Поверхностные (оболочечные) вирусные белки	Узкий защитный спектр Антигенный дрейф	Клонирование (синтез) консервативных антигенов (внутренние антигены) и консервативных эпитопов поверхностных антигенов. Получение иммуногенов, включающих комбинации консервативных эпитопов (антигенов) Включение в иммуноген эпитопов внутренних структурных белков вируса, а также пептидов, кодируемых регуляторными генами
	Низкая иммуногенность Токсичность	Конъюгирование с носителем (3) Удаление примесей липида А
19. О-антигены бактерий	Штаммоспецифичность иммунного ответа Слабая защита при ингаляционном инфицировании	Добавление в композицию белков наружной мембраны (24) Переход к другим антигенам (23, 24)

1	2	3
20. Капсульный полисахарид бактерий	T-независимость иммунного ответа	Использование у детей до 2 лет конъюгатов полисахаридов с носителями (3)
	Штаммоспецифичность иммунного ответа	Создание поливалентных конъюгированных вакцин (21) Переход к другим антигенам (23, 24)
	Слабая защита при ингаляционном инфицировании	Переход к другим антигенам (24)
21. Поливалентные конъюгаты полисахаридов капсулы и O-антигена	Высокая реактогенность	Переход к другим антигенам (24)
	Антигенный импринтинг	Переход к другим антигенам (24)
22. Жгутиковые (фимбриальные) антигены бактерий	Штаммоспецифичность иммунного ответа	Переход к другим антигенам (23, 24)
	Слабая защита при ингаляционном инфицировании	Переход к другим антигенам (24)
	Неустойчивость конформационных эпитопов к факторам среды	Переход к другим антигенам (19, 20, 23, 24)
23. Липид А	Токсичность	Получение менее токсичных аналогов. Включение в состав вакцины композиций, медленно высвобождающих антигенное вещество
	Низкая иммуногенность	Конъюгирование с носителем (3)
	Слабая защита при ингаляционном инфицировании	Переход к другим антигенам (24)
24. Пориновые белки	Образование отека в месте введения порина	Получение олигомеров поринов
		ДНК-иммунизация генами поринов (16)
		Синтез пептидов, имитирующих антигенные эпитопы поринов (14) Клонирование генов поринов в бактериальные векторы (13)
25. Анатоксины	Узкий защитный спектр	Использование комбинаций анатоксинов
		Переход к другим антигенам (24) либо отказ от использования анатоксина, переход к другим препаратам, например, к ингибиторам внутриклеточного транспорта токсинов (inhibit intracellular toxin transport)
	Токсичность исходных препаратов анатоксина	Удаление примесей эндотоксина, попадающего в препарат из культуральной жидкости Удаление из препарата примесей агента, использованного для денатурации токсина (например, формальдегида), изменение способа денатурации

1	2	3
	Восстановление активности токсина в процессе хранения анатоксина	Замена в препарате цельного токсина, инактивированного формальдегидом или другим способом, на генно-инженерные детоксицированные производные его субъединиц (27)
	Слабая защита при ингаляционном инфицировании	Включение в вакцину субъединицы токсина с доказанным протективным эффектом при ингаляционном поражении интактным токсином
		Использование для вакцинации комбинаций «анатоксин+вакцина живая» или «субъединицы токсина с доказанным протективным эффектом+вакцина живая (например, сибиреязвенная комбинированная вакцина)
	Низкая иммуногенность	Отказ от использования анатоксина, переход к другим препаратам, например, к ингибиторам внутриклеточного транспорта токсинов (inhibit intracellular toxin transport)
Длительная и эффективная презентация антигена клеткам иммунной системы (3-16)		
Запуск в тканях вакцинированного человека синтеза специфических к возбудителю инфекционной болезни антител (16) Устранение гетерогенности партий конечного продукта из-за различного воздействия на токсин денатурирующих соединений (27)		
26. Антигенные комплексы на основе слизи	Токсичность	Переход к другим антигенам (24)
	Штаммоспецифичность иммунного ответа	То же
27. Генно-инженерная детоксицированная субъединица токсина	Нестабильность при хранении, самоагрегация и преципитация из растворов	Формирования гидрофильных структур А-субъединицы путем введения в молекулу дисульфидных связей Устранение гидрофобного домена из А-субъединицы токсина при сохранении в молекуле иммуногенного эпитопа дикого типа
		Сохранение токсичности субъединицы А Дегликозилирование субъединицы А Устранение методами генной инженерии сайтов, отвечающих за токсичность субъединицы А

* См. левый столбец.

Перечень иллюстраций, приведенных в книге, с указанием на источники

- Рис. 1.* Структурная организация V-домена. (По *A. N. Barclay, 1999*)25
- Рис. 2.* Схема эволюции иммуноглобулинов. (По *J. Klein, H. Nicladis, 2005*)...26
- Рис. 3.* Механизм действия суперантигенов. (По *Ulrich R.G. et al., 1997*).....30
- Рис. 4.* Модуляция хемокиновой системы ДНК-вирусами. (По *A. Alcami, 2007*).....35
- Рис. 5.* Пандемические циклы вируса гриппа типа А человека. (По *Литвинову О.М., Лузяниной Т.Я., 2001*)42
- Рис. 6.* Классификация феномена антигенного импринтинга.....43
- Рис. 7.* Распределение смертности от пневмонии по разным возрастным группам в 2009 г. в Мехико на фоне пандемии гриппа. (По *G. Chowell et al., 2009*).....47
- Рис. 8.* Модель феномена антигенного импринтинга при ВИЧ-инфекции у людей, вызванного презентацией иммунной системе gp120. (По *P. L. Nara et al., 1991*)50
- Рис. 9.* Жизненный цикл DENV. (По *J. Flipse et al., 2013*)54
- Рис. 10.* Блок-схема алгоритма исследования феномена антигенного импринтинга при доклиническом изучении вакцин. (По публ. *Супотницкий М.В., 2012а*)57
- Рис. 11.* Антителозависимое усиление инфекции, вызванное вирусом Коксаки В. (По *D. Hober et al., 2011*).....65
- Рис. 12.* Роль антителозависимого усиления инфекции в патогенезе диабета первого типа. (По *D. Hober et al., 2011*).....67
- Рис. 13.* Общая схема развития феномена антителозависимого усиления инфекции при вирусных инфекциях. (По *A. Takada et al., 2003*)68
- Рис. 14.* Зависимость феномена нейтрализации вирусов и усиления инфекции от концентрации специфических антител. (За основу взята схема *A. Takada, Y. Kawaoka, 2003*).....69
- Рис. 15.* Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции.....75
- Рис. 16.* Механизм внешнего антителозависимого усиления инфекции при геморрагической лихорадке Денге. (По *T. Kurosu, 2011*)78
- Рис. 17.* Модель С-ADE (C1q-ADE) при лихорадке Эбола. (По *A. Takada et al., 2003*).....80
- Рис. 18.* Схематическое изображение развития ВИЧ-инфекции у умеренных прогрессоров. (По *R. Shankarappa et al., 1999*)83
- Рис. 19.* Блок-схема алгоритма исследования феномена антителозависимого усиления инфекции в доклиническом изучении иммунологической безопасности вакцин, специфических сывороток и иммуноглобулинов. (Супотницкий *М.В., 2012б*).....88
- Рис. 20.* Клинические признаки инфекционной болезни при полигенной устойчивости и восприимчивости к патогенному микроорганизму. (По *В. Л. Петухову с соавт., 1996*)93
- Рис. 21.* Формирование возбудителями контагиозных инфекций популяционной резистентности к инфекционным болезням. (За основу взята схема *S. N. Romyantsev, 2006*).....94
- Рис. 22.* Схематическое расположение на хромосоме 6р21 генов, кодирующих белки МНС классов I и II. (По *J. M. Blackwell et al., 2009*).....97
- Рис. 23.* Схема антигенной мимикрии между *Klebsiella pneumoniae* и МНС человека. (По *Бухарину О.В., Усвяцову Б.Я., 1996*).....100
- Рис. 24.* Процесс накопления в популяции людей с мутациями гена *IFN-γR1* на примере родословных трех японских семей. (По *Y. Sasaki et al., 2002*).....109
- Рис. 25.* Титул патента Morris J. Baskin на неспецифическую сперматоксичную вакцину и способ ее получения117
- Рис. 26.* Основные направления конструирования контрацептивных вакцин. (По *R. K. Naz, 2011б*)118
- Рис. 27.* Гормональная регуляция фертильности человека. (По *G. P. Talwar, 1997*).....122
- Рис. 28.* Молекулярная структура GnRH-I и GnRH-II. (По *H. Urbanski, 2012*) 124
- Рис. 29.* Половая система хряка до и после иммунокастрации вакциной IMPROVAC®. (По *M. Skrlep et al., 2010*)126
- Рис. 30.* Яйцеклетка в процессе оплодотворения. А. Сперматозоиды, связанные с ZP яйцеклетки. Б. Микрофотография ZP яйцеклетки, сделанная сканирующим электронным микроскопом. (По *P. M. Wasarman, 2008*). В. Схема, показывающая этапы оплодотворения. (По *S. K. Gupta et al., 1997*)131
- Рис. 31.* Схема фармацевтической компании-производителя, иллюстрирующая контрацептивное действие вакцины SprayVac™. (Рекламный проспект фирмы ImmunoVaccine Technologies™).....134
- Рис. 32.* Дегенеративные изменения яичников индийской макаки, вызванные вакцинацией ZP3 в полном адьюванте Фрейнда. (По *С. К. Govind, S. K. Gupta, 2000*).....135
- Рис. 33.* Взаимодействие YLP12-антител со сперматозоидами человека. (По *R. K. Naz, S. C. Chauhan, 2002*).....139
- Рис. 34.* Схематическое изображение этапов формирования зародыша и имплантации его в матку. (По *A. R. Lemons, R. K. Naz, 2011*).....141

- Рис. 35.* Роль человеческого хорионического гонадотропина в развитии беременности. (По *G. P. Talwar, 1997*) 147
- Рис. 36.* Последовательность ретровирусной эндогенизации. (По *A. Dupres-soir et al., 2012*) 155
- Рис. 37.* Филогенетическое древо и общее строение генома ретровирусов современного вида человека. (По *A. C. van der Kuyl, 2012*) 156
- Рис. 38.* Классификация транспозируемых элементов генома человека. (По *N. Bannert, R. Kurth, 2004*) 157
- Рис. 39.* Взаимосвязь ретроэлементов. (По *N. de Parseval u T. Heidmann, 2005*) 158
- Рис. 40.* Общая схема генома ВИЧ и эндогенного ретровируса семейства HERV-K (HML-2). А. Геном ВИЧ. (По *S. McBurney, T. Ross, 2008*).
Б. Геном «молодого» эндогенного ретровируса HERV (HML-2). (По *A. Buzdin, 2008*) 160
- Рис. 41.* Эндогенизация экзогенного ретровируса в популяциях *H. sapiens*. (За основу взята схема из работы *G. Magiorkinis et al., 2013*) 163
- Рис. 42.* Эволюционная история эндогенного ретровирусного семейства ERV9 на фоне эволюционного древа приматов (По *J. Costas, H. Navarira, 2000*) 165
- Рис. 43.* Потенциальные механизмы контроля генов генома человека эндогенными ретровирусами. (По *A. Buzdin, 2008*) 166
- Рис. 44.* Топография поверхности вириона ВИЧ-1. (По *P. L. Nara et al., 1991*). 172

Ил. на 1 с. обложки. Самая подробная 3D-модель Human Immunodeficiency Virus. Автор композиции Иван Константинов, основатель студии научной графики, анимации и моделирования «Visual Science». Эта работа стала победителем Международного конкурса молодых предпринимателей (GSEA 2014). Источник: <http://www.popularmechanics.co.za/multimedia/image-of-the-week/human-immunodeficiency-virus-3d-model/>

Список литературы

- Альштейн А.Д.* Семейство Retroviridae // Общая и частная вирусология. – М.: «Медицина», 1982. Т. 2. С. 240–289.
- Аст Г.* Альтернативный геном // «В мире науки», 2005, № 7. С. 37–43.
- Бакулов И.А., Ведерников В.А., Семенухин А.Л.* Эпизоотология с микробиологией: Учебник и практикум. – М.: «Колос», 1997 (переизд. 2000). 481 с.
- Богадельников И.В., Крюгер Е.А., Бобрышева А.В., Вяльцева Ю.В., Кравченко Н.Г., Сюрин Н.А., Мужецакая Н.И.* Появление новой педиатрической проблемы – неВИЧ-инфицированные дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей, получавших антиретровирусные препараты во время беременности // «Биопрепараты», 2014, № 1. С. 23–30.
- Богадельников И.В., Смирнов Г.И.* Особенности течения инфекционных и эпидемических процессов в настоящее время // «Актуальная инфектология», 2013, № 1. С. 68–72.
- Богадельников И.В., Смирнов Г.И.* Современные представления о течении инфекционных и эпидемических процессов // «Новости медицины и фармации», 2013, № 16. С. 20–21.
- Богадельников И.В.* Этюды о человеке и микроорганизмах. – Симферополь: «Ариал», 2014.
- Богадельников И.В.* Дифференциальный диагноз инфекционных болезней у детей. 2-е изд., исправл. – Симферополь, 2009. 675 с.; 4-е изд., исправл. и доп. – Симферополь: «Республика Крым», 2015. 615 с.
- Богадельников И.В.* Микроорганизмы – властители эволюции. – Симферополь: «Н.Орiанда», 2016. 152 с.
- Борисов Л.Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: МИА, 2001. 734 с.
- Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я.* Бактерионосительство (медико-экологический аспект). – Екатеринбург: Уро РАН, 1996. 206 с.
- Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М.* Микробиология: учебник. – М.: «Медицина», 1992. 336 с.; переизд. 2003.
- Воробьев А.А.* Не подводя черты. Научно-публ. повесть. М.: МИА, 2003. 415 с.
- Галактионов В.Г.* Иммунология: учебник. – М.: изд-во МГУ, 1998. 480 с.
- Галактионов В.Г.* Эволюционная иммунология. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. 408 с.
- Гессен М.* СПИД не спит, Дума не дремлет // «Новое время», 1994, № 84. С. 11.
- Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы. Женева, декабрь 1979 г. – Женева: ВОЗ, 1980.

- Горбунова А.С. Грипп // Жданов В.М. (ред) Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. – М.: «Медицина», 1966. Т. VIII. С. 13–60.
- Губерт В.О. Оспа и оспопрививание. – СПб.: Типография П.П.Сойкина, 1896. 533 с.
- Домарадский И.В. Чума. – М.: «Медицина», 1998. 174 с.
- Друиц В.В., Обручева О.П. Палеонтология. – М.: Изд-во МГУ, 1971. 416 с.
- Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы // «Русский архив патологии». 1899, т. VIII. С. 239–242.
- Захарычева Т.А., Колотушкина Г.Б., Жукова С.Г., Сай И.А. Антигены системы HLA у больных различными формами клещевого энцефалита в Хабаровском крае // Нейроиммунология. Юбилейная X конференция. 28–31 мая 2001 г. Т. 2. – Хабаровск, 2001. С. 223–297.
- Исаева Е.И., Морозова О.В., Ветрова Е.Н., Вартанян Р.В., Козулина И.С. Детекция, идентификация и количественные оценки бокавируса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями и гастроэнтеритами в Москве // «Живые и биокосные системы», 2014, № 9; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-9/article-18>.
- Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е.И., Москвин И.И. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. – СПб.: «Тактик-Студио», 2007. 64 с.
- Карпунин Г.И., Швецова Е.Г., Мальшева А.М. Итоги многолетнего опыта изучения эффективности экстренной профилактики гриппа ремантадином в эпидемиологических наблюдениях // Проблемы гриппа и острых респираторных болезней. – Л., 1979. С. 24–28.
- Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. – М.: «Медицина», 1996. 254 с.
- Короткова И.Ю. Клиническая иммуногенетика заболеваний, злокачественных новообразований и хронических воспалительных процессов: автореф. дис. на соиск. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007.
- Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – СПб.: «СпецЛит», 1998. 760 с.
- Котова Н.В. Состояние здоровья детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и протокол их медицинского наблюдения: дис. на соиск. ... д-ра мед. наук. – Одесса, 2008.
- Кравченко А.Т., Руднев Г.П. Сап. // Жданов В.М. (ред.) Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. – М.: «Медицина», 1966. Т. VII. С. 327–346.
- Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В., Свиридов В.В., Николаева А.М., Петровских В.П., Афанасьева Т.М., Селезнева Т.С., Мац А.Н. Попытка иммунокоррекции Аффинолейкином нарушений ревакцинаторного ответа на АКДС у

- ВИЧ-негативных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями после антиретровирусной химиопрофилактики // «Биопрепараты», 2010, № 4. С. 22–30.
- Купер Э. Сравнительная иммунология. М.: Изд-во «Мир», 1980. 424 с.
- Лем С. Стратегии паразитов, вирус СПИДа и одна эволюционная гипотеза // «Природа», 1989, № 5. С. 96–104.
- Литвинова О.М., Лузянина Т.Я. Этиология гриппа // Грипп. Руководство для врачей. – СПб.: «Гиппократ», 2001. С. 7–30.
- Миронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В. Феномен антитілозалежного посилення інфекції у вакцинованих і перехворілих // «Інфекційні хвороби», 2013, № 4. С. 86–91; 2014, № 1. С. 69–79.
- Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. – М.: «Товарищество научных изданий КМК», 1998. 386 с.
- Мац А.Н., Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В. Иммунизабельность ВИЧ-контактных детей и ее коррекция. – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013.
- Мац А.Н. Первородный антигенный грех (original antigenic sin) как антипрививочная теологическая аллюзия. [Эл. pec.] 2009 [cited 2014 Jan 21]. URL: <http://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=119168>.
- Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. – М.: «Гэотар Медицина», 2005. 525 с.
- Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: «Триада-Х». 2010. 448 с.
- Миронов А.Н., Супотницький М.В., Лебединская Е.В. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших // «Биопрепараты», 2013, № 3. С. 12–25.
- Мориц А. Вакцинация: нужна или нет? – Минск: ООО «Попури», 2013. 400 с.
- Норейко Б.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии // «Новости медицины и фармации», 2003, № 2. URL: <http://www.1796kotok.com/vaccines/malady/poreiko.htm>.
- Павлович С.А. Основы иммунологии. – Минск: «Высшая школа», 1997. 116 с.
- Петухов В.Л., Жигачев А.И., Назарова Г.А. Ветеринарная генетика. – М.: «Колос», 1996. 364 с.
- Райт А.Е. Основы вакцинотерапии (теория опсопинов). – СПб.: 1908. 46 с.
- Сидорович И.Г., Бурменская О.В., Гасанов В.А. с соавт. // Создание и испытание кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа. Рабочее совещание по рассмотрению итогов выполнения распоряжений Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2007 г. № 1905-р. Сб. докладов и материалов. 17–19 ноября 2010 г., г. Новосибирск. – Новосибирск, 2010. С. 33–85.
- Соснов А. Россия против СПИДа: кто кого? // «Московский комсомолец», 1994, № 42. С. 20.
- Супотницький М.В. Чому ми не здолаємо ВІЛ/СНІД // «Інфекційні хвороби», 2012, № 1. С. 88–96; № 2. С. 104–114.

- Супотницкий М.В., Борисевич И.В., Климов В.И., Шевцов А.Н., Луб М.Ю., Ту-манов А.А. Роль российских ученых в разработке сибиреязвенных вакцин // «Биопрепараты», 2015, № 2. С. 45–52.
- Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы: В 2-х кн. – М.: «Вузовская книга», 2006. Кн. I: Чума добактериологического периода. 468 с.; кн. II: Чума бактериологического периода. 696 с.
- Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. – М.: «Русская панорама», «Кафедра», 2013. 1136 с.
- Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М.: «Вузовская книга», 2000. 376 с.
- Супотницкий М.В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа» // «Медицинская картотека», 2006, № 11. С. 31–34; № 12. С. 15–25, 28–30; 2007, № 1. С. 16–22. URL: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm>.
- Супотницкий М.В. Почему мы зашли в тупик в противодействии ВИЧ/СПИД-пандемии // Вірусні хвороби, ВІЛ-інфекція / СНІД. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (3–4 жовтня 2013 року, м. Алушта). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2013. С. 163–166. 328 с.
- Супотницкий М.В. Предвидение Станислава Лема: что сказал и чего не сказал великий писатель о ВИЧ/СПИД-пандемии // «Новости медицины и фармации», 2013, № 16. С. 22–23.
- Супотницкий М.В. (2012a) Феномен антигенного импринтинга при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2 / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: «Гриф и К», 2012. С. 185–190.
- Супотницкий М.В. (2012б) Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2 / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: «Гриф и К», 2012. С. 177–185.
- Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов. – М.: «Вузовская книга», 2009. 400 с.
- Супотницкий М.В. Эффективное патентование средств специфической профилактики инфекционных заболеваний // «Биотехнология», 1997, № 9/10. С. 56–79.
- Тихонов Н.Г., Рыбкин В.С., Жукова С.И., Фарбер С.М., Храпова Н.П., Бакулина Н.Г. с соавт. Иммунология мелиоидоза // Мелиоидоз. Сб. научных трудов

- / Под ред. Тихонова Н.Г. Волгоград: 1995. С. 119–142.
- Хаитов Р.М., Гудима Г.О., Карамов Э.В., Сидорович И.Г. Доклинические исследования анти-ВИЧ-вакцин // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. – М.: «Гриф и К», 2012. С. 468–474.
- Хендерсон Д.А. Победа всего человечества // «Здоровье мира», 1980, май. С. 3–5.
- Червонская Г.П. Календарь прививок – ошибка медицины XX века. – М.: «Волшебный ребенок», 2008. 460 с.
- Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. – М.: «Медицина», 2001. 560 с.
- Ясинский А.А., Михеева И.В. Безопасность иммунизации // Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Под ред. Зверева В.В., Семенова Б.Ф., Хаитова Р.М. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. С. 137–161.
- Abel L., Vu D.L., Oberti J., Nguyen V.T., Van V.C., Guilloud-Bataille M., Schurr E., Lagrange P.H. et al. Complex segregation analysis of leprosy in Southern Vietnam // «Genetic epidemiology», 1995, V. 12. P. 63–82.
- Adalja A.A., Henderson D.A. Original antigenic sin and pandemic (H1N1) 200 // «Emerging Infectious Diseases», 2010, V. 16, № 6. P. 1028–1029.
- Aitken R.J., Rudak E.A., Richardson D.W., Dor J., Djahanbakhch O., Templeton A.A. et al. The influence of anti-zona and anti-sperm antibodies on sperm-egg interactions // «Journal of reproduction and fertility», 1981, V. 62. P. 597–606.
- Alcami A. New insights into the subversion of the chemokine system by poxviruses // «European journal of immunology», 2007, V. 37. P. 880–883.
- Alm J., Sanjeevi C.B., Miller E.N., Dabadghao P., Lilja G., Pershagen G. et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471 // «Genes and Immunity», 2002, V. 3. P. 71–77.
- Altare F., Lammas D., Revy P., Jouanguy E., Döffinger R., Lamhamedi S. et al. Inherited Interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guerin and Salmonella enteritidis disseminated Infection // «The Journal of clinical investigation», 1998, V. 102, № 12. P. 2035–2040.
- Angelova L., Shvartsman Y. Original antigenic sin to influenza in rats // «Immunology», 1982, V. 46. P. 183–188.
- Anil Suri. Sperm specific proteins-potential candidate molecules for fertility control // «Reproductive biology and endocrinology», 2004, V. 2: URL: <http://www.rbej.com/content/2/1/10>.
- Anthony M.B., Roger A., Bulter C. Vaccines. WO 91/04052. Peptide Technology Ltd. [Австралия]. Заявл. 22.09.1989; опублик. 04.04.1991.
- Army FM 8-284. Navy NAVMED P-5042 Air Force AFMAN (1) 44-56 Marine Corps MCRP 4-11.1C; 2000.

- Bahl O.P.* Antigen for early pregnancy test and contraceptive vaccine. GB2051081. Research Corp. [США]. Заявл. 06.02.1978; опублик. 14.01.1981.
- Baldinotti F.D., Matteucci P., Mazzetti P., Giannelli C., Bandecchi P., Tozzini F., Bendinelli M.* Serum neutralization of feline immunodeficiency virus is markedly dependent on passage history of the virus and host system // «Journal of virology», 1994, V. 74. P. 10834–10837.
- Balsitis S.J., Williams K.L., Lachica R., Flores D., Kyle J.L., Mehlhop E., Johnson S. et al.* Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification // «PLoS pathogens», 2010, V. 12. e1000790
- Bannert N., Kurth R.* Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2004, V. 101 (Suppl. 2). P. 14572–14579.
- Barclay A.N.* Ig-like domains: evolution from simple interaction molecules to sophisticated antigen recognition // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 1999, V. 96, № 26. P. 14672–14674.
- Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J. et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // «Science», 1983, V. 220, № 4599. P. 868–871.
- Barrett A.D.T., Gould A.* Antibody-mediated early death in vivo after infection with Yellow fever virus // «The Journal of general virology», 1986, V. 67. P. 2539–2542.
- Baskin M.J.* Nonspecific spermatoxic vaccine and process of producing same. US2103240. [США]. Заявл. 07.08.1935; опублик. 28.12.1937.
- Baskin M.J.* Temporary sterilization by injection of human spermatozoa: a preliminary report // «American Journal of Obstetrics and Gynecology», 1932, V. 24. P. 892–897.
- Bellamy R., Ruwende C., Corrah T., McAdam K.P.W.J., Thursz M., Whittle H.C., Hill A.V.S.* Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in africans and variation in the vitamin D receptor gene // «The Journal of Infectious Diseases», 1999, V. 179. P. 721–724.
- Belshaw R., Katzourakis A., Pacees J., Burt A., Tristem M.* High copy number in human endogenous retrovirus families is associated with copying mechanisms in addition to reinfection // «Molecular biology and evolution», 2005, V. 22, № 4. P. 814–817.
- Beltramello M., Williams K.L., Simmons C.P., Macagno A., Simonelli L., Quyen N.T. et al.* The human immune response to Dengue virus is dominated by highly cross-reactive antibodies endowed with neutralizing and enhancing activity // «Cell host & microbe», 2010, V. 8. P. 271–283.
- Berger E.A., Murphy P.M., Farber J.M.* Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease // «Annual review of immunology», 1999, V. 17. P. 657–700.

- Blackwell J.M., Jamieson S.F., Burgner D.* HLA and Infectious Diseases // «Clinical Microbiology Reviews», 2009, V. 22, № 2. P. 370–385.
- Blancou J., Andrai B., Andrai L.* A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus // «The Journal of general virology», 1980, V. 50. P. 433–435.
- Blastocyst. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Blastocyst>.
- Blomberg J., Goran S., Jern P., Benachenhou F.* Towards a retrovirus database, RetroBank // *Daniel R., Hejnar J., Skalka A.M., Svoboda J.P. (ed.)*. Proceedings of the Centennial Retrovirus Meeting, 29 April–4 May 2010. Czech Republic: «Medimond International Proceedings», 2010. P. 19–22.
- Bolger T., O'Connell M., Menon A., Butler K.* Complications associated with the bacille Calmette-Guerin vaccination in Ireland // «Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition», 2006, V. 91. P. 594–597.
- Bowen R.L.* Methods for slowing senescence and treating and preventing diseases associated with senescence. NZ533463 (A). Voyager Pharmaceutical Corp. [США]. Заявл. 19.12.2002; опублик. 23.02.2007.
- Broker M., Kollaritsch H.* After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment // «Vaccine», 2008, V. 26, № 7. P. 863–868.
- Brown R.G., Mansour M., Pohajdak B.* Antigens for immunocontraception. EP1474447 (A2). Immunovaccine Technologies Inc. [Канада]. Заявл. 08.02.2002; опублик. 10.11.2004.
- Brown S.A., Surman S.L., Sealy R., Jones B.G., Slobod K.S., Branum K. et al.* Heterologous prime-boost HIV-1 vaccination regimens in pre-clinical and clinical trials // «Viruses», 2010, V. 2, № 2. P. 435–467.
- Burton D.R., Stanfield R.L., Wilson I.A.* Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2005, V. 102, № 42. P. 14943–14994.
- Buzdin A.* Human-specific endogenous retroviruses // «Expert review of vaccines», 2008, V. 7. P. 1405–1417.
- Cabrera M., Shaw M.A., Sharples C., Williams H., Castes M., Convit J. et al.* Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis // «The Journal of experimental medicine», 1995, V. 182. P. 1259–1264.
- Calcium channel. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Calcium_channel.
- Chaturvedi U.C., Raghupathy R., Pasca A.S.* Shift from a Th1-type response to Th1-type in dengue haemorrhagic fever // «Current science», 1999, V. 76. P. 63–69.
- Choi Y.A., Baek Y.H., Kang W., Nam S.J., Lee J., You S. et al.* Reduced antibody responses to the pandemic (H1N1) 2009 vaccine after recent seasonal influenza vaccination // «Clinical and vaccine immunology», 2011, V. 18, № 9. P. 1519–1523.

- Chowell G., Bertozzi S.M., Colchero A.M., Lopez-Gatell H., Alpuche-Aranda C., Hernandez M., Miller M.A. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza // «The New England journal of medicine», 2009, V. 361. P. 674–679.
- Coffin J.M. Evolution of retroviruses: fossils in our DNA // «Proceedings of the American Philosophical Society», 2004, V. 148, № 3. P. 264–280.
- Conticello S.G., Thomas C., Petersen-Mahrt S. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (Deoxy)cytidine deaminases // «Molecular biology and evolution», 2005, V. 22, № 2. P. 367–377.
- Contreras-Galindo R., Kaplan M.H., Markovitz D.M., Lorenzo E., Yamamura Y. et al. Detection of HERV-K(HML-2) viral RNA in plasma of HIV type 1-infected individuals // «AIDS research and human retroviruses», 2006, V. 22, № 10. P. 979–984.
- Contreras-Galindo R., Lopes P., Veles R., Yamamura Y. HIV-1 infection increases expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) in vitro // «AIDS research and human retroviruses», 2007, V. 23, № 1. P. 116–122.
- Conway D.J., Holland M.J., Bailey R.L., Campbell A.E., Mahdi O.S.M., Jennings R. et al. Scarring trachoma is associated with polymorphism in the tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter and with elevated TNFalpha levels in tear fluid // «Infection and immunity», 1997, V. 65. P. 1003–1006.
- Costas J., Naverira H. Evolutionary history of the human endogenous retrovirus family ERV9 // «Molecular biology and evolution», 2000, V. 17, № 2. P. 320–330.
- Couch R.B., Webster R.G., Kasel T.R., Cate T.R. Efficacy of purified influenza subunit vaccines and relation to the major antigenic determinants on the hemagglutinin molecule // «The Journal of infectious diseases», 1979, V. 140. P. 553–559.
- Crill W.D., Hughes H.R., Trainor N.B., Davis B.S., Whitney M.T., Chang G-J.J. Sculpting humoral immunity through dengue vaccination to enhance protective immunity // «Frontiers in Immunology», 2012, V. 3. Art. 334.
- Cullen B.G. Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors // «Journal of virology», 2006, V. 80, № 3. P. 1067–1076.
- Dalton F., Melnick J., Bauer H., Beaudreau G., Bentvelzen P., Bolognesi D. et al. The case for a family of reverse transcriptase viruses: retraviridae // «Intervirology», 1974, V. 4. P. 201–206.
- Davenport F.M., Hennessy A.V., Francis T. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus // «The Journal of experimental medicine», 1953, V. 98. P. 641–656.
- Davenport F.M., Hennessy A.V. A serologic recapitulation of past experience with influenza A; antibody response to monovalent vaccine // «The Journal of experimental medicine», 1956, V. 104. P. 85–97.
- de Parseval N., Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes // «Cytogenet. Genome research», 2005, V. 110. P. 318–332.

- Deininger P., Batzer M. Mammalian retroelements // «Genome research», 2002, V. 12. P. 1455–1465.
- Dejnirattisai W., Jumnainsong A., Onsirisakul N. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans // «Science», 2010, V. 328. P. 745–748.
- Delgado M.F., Coviello S., Monsalvo A.C., Melendi G.A., Hernandez J.Z., Batalle J.P. et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease // «Nature Medicine», 2009, V. 15. P. 34–41.
- Dhiman N., Ovsyannikova I.G., Cunningham J.M., Robert A., Vierkant V., Pankratz S., Jacobson R.M. et al. Associations between measles vaccine immunity and single nucleotide polymorphisms in cytokine and cytokine receptor genes // «The Journal of infectious diseases», 2007, V. 195. P. 21–29.
- Dhiman N., Ovsyannikova I.G., Vierkant R.A. et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results // «Vaccine», 2008a, V. 26. P. 1731–1736.
- Dhiman N., Ovsyannikova I.G., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Jacobson R.M., Poland G.A. Associations between cytokine/cytokine receptor SNPs and humoral immunity to measles, mumps and rubella in a Somali population // «Tissue Antigens», 2008b, V. 72. P. 211–220.
- Domingue G.J., Woody H.B. Bacterial persistence and expression of disease // «Clinical Microbiology Reviews», 1997, V. 10, № 2. P. 320–344.
- Downie A.W., McCarthy K. The antibody response in man following infection with viruses of the pox group. III. Antibody response in smallpox // «The Journal of hygiene», London, 1958, V. 56. P. 479–487.
- Downing J.F., Pasula R., Wright J.R., Twigg H.I., Martin W. Surfactant protein a promotes attachment of Mycobacterium tuberculosis to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency virus // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 1995, V. 92, № 11. P. 4848–4852.
- Duangchinda T., Dejnirattisaia W., Vasanawathanac S., Limpitkul W., Tangthawornchaikulb N., Malasitb P. et al. Immunodominant T-cell responses to dengue virus NS3 are associated with DHF // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2010, V. 107, № 39. P. 16922–16927.
- Dunlap K., Palmarini M., Varela M., Burghardt R.C., Hayashi K., Farmer J.F. et al. Endogenous retroviruses regulate periimplantation placental growth and differentiation // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2006, V. 103, № 39. P. 14390–14395.
- Dupressoir A., Lavalie C., Heidmann T. From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: role of the captured syncytins in placentation // «Placenta», 2012, V. 33. P. 663–671.

- Edwards R.G. Immunological control of fertility in female mice // «Nature», 1964, V. 203. P. 50–53.
- Elkins K.L., Rhinehart-Jones T.R., Culkin S.J., Yee D., Winegar R.K. Minimal requirements for murine resistance to infection with Francisella tularensis LVS // «Infection and immunity», 1996, V. 64. P. 3288–3293.
- Elloumi-Zghal H., Ridha Barbouche M., Chemli J., Bejaoui M., Harbi A., Snoussi N., Abdelhak S., Dellagi K. Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guerin infection // «The Journal of Infectious Diseases», 2002, V. 185. P. 1468–1475.
- Engdahl F. Seeds of Destruction. The Hidden Agenda of Genetic Manipulation. – Toronto: Centre for Research on Globalization Publishing, 2007.
- Engele M., Stossel E., Castiglione K., Schwerdtner N., Wagner W., Bölcskei P. et al. Induction of TNF in human alveolar macrophages as a potential evasion mechanism of virulent Mycobacterium tuberculosis // «Journal of immunology», Baltimore (Md), 2002, V. 168. P. 1328–1337.
- Esnault C., Cornelis G., Heidmann O., Heidmann T. Differential evolutionary fate of an ancestral primate retrovirus envelope gene, the EnvV syncytin, captured for a function in placentation // «PLoS genetics», 2014, V. 9, № 3: e1003400. doi:10.1371/journal.pgen.1003400.
- Espinoza C, Feeney A. The extent of histone acetylation correlates with the differential rearrangement frequency of individual VH genes in Pro-B Cells // «Journal of immunology», 2005, V. 175. P. 6668–6675.
- Feschotte C., Pritham E. DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes // «Annual review of genetics», 2007, V. 41. P. 331–368.
- Finzi D., Plaeger S.F., Dieffenbach C.W. Defective virus drives human immunodeficiency virus infection, persistence, and pathogenesis // «Clinical and Vaccine Immunology», 2006, V. 13, № 7. P. 715–721.
- Finlay B., Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity // «Microbiology and molecular biology reviews», 1989, V. 53, № 2. P. 210–230.
- Fitness J., Tosh K., Hill A. Genetics of susceptibility to leprosy // «Genes and Immunity», 2002, V. 3. P. 441–453.
- Flingai S., Plummer E.M., Patel A., Shrestha S., Mendoza J.M., Broderick K.E. et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy // «Scientific Reports», 2015, V. 5, № 12616; DOI: 10.1038/srep12616.
- Flipse J., Wilschut J., Smit J.M. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans // «Traffic», 2013, V. 14. P. 25–35.
- Francis T. Influenza. The new acquaintance // «Annals of internal medicine», 1953, V. 39, № 3. P. 201–221.

- Francis T. The current status of the control of influenza // «Annals of internal medicine», 1955, V. 43. P. 534–538.
- Frost S., Wrin T., Smith D.M., Kosakovsky S., Liu Y., Paxinos E. et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2005, V. 102, № 51. P. 18514–18519.
- Fulginiti F.A., Eller J.J., Downie A.W., Kempe C.H. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines // «JAMA», 1967, № 202. P. 1075–1080.
- Furano A.V. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons // «Progress in nucleic acid research and molecular biology», 2000, V. 64. P. 255–294.
- Füst G. Enhancing antibodies in HIV infection // «Parasitology», 1997, V. 115(Suppl). P. 127–140.
- Gagnon A., Acosta J., Madrenas J., Miller M.S. Is antigenic sin always «Original»? Reexamining the evidence regarding circulation of a human H1 influenza virus immediately prior to the 1918 Spanish flu // «PLoS pathogens», 2015, V. 11, № 3: e1004615. doi:10.1371/journal.ppat.1004615.
- Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M., Shearer G.M., Kaplan M., Haynes B.F. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS // «Science», 1984, V. 224, № 4648. P. 500–503.
- Gatherer D. «The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context // «Journal of clinical virology», 2009, V. 45. P. 174–178.
- Gelder C.M., Lambkin R., Hart K.W., Fleming D., Williams O.M., Bunce M. et al. Associations between human leukocyte antigens and nonresponsiveness to influenza vaccine // «The Journal of infectious diseases», 2002, V. 185. P. 114–117.
- Goedert J.J., Sauter M., Jacobson L.P., Vessella R.L., Hilgartner M.W., Leitman S.F. et al. High prevalence of antibodies against HERV-K10 in patients with testicular cancer but not with AIDS // «Cancer epidemiology, biomarkers & prevention», 1999, V. 8. P. 293–296.
- Gould E.A., Buckley A. Antibody-dependent enhancement of Yellow Fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence // «The Journal of general virology», 1989, V. 70. P. 1605–1608.
- Govind C.K., Gupta S.K. Failure of female baboons (Papio anubis) to conceive following immunization with recombinant non-human primate zona pellucida glycoprotein-B expressed in Escherichia coli // «Vaccine», 2000, V. 18. P. 2970–2978.
- Greenwood A.D., Stengel A., Eerle V., Seifarth W., Leib-Mosch C. The distribution of pol containing human endogenous retroviruses in non-human primates // «Virology», 2005, V. 334. P. 203–213.

- Grimes S., Dov M., Vernon S. Chimeric peptide immunogens. US2005112721 (A1). Grimes S., Dov M., Vernon S. [ША]. Заявл. 05.05.2000; опублик. 26.05.2005.
- Gupta J.C., Raina K., Talwar G.P., Verma R., Khanna N. Engineering, cloning and expression of genes encoding the multimeric luteinising- hormone-releasing- hormone linked to T-cell determinants in Escherichia coli // «Protein expression and purification», 2004, V. 37. P. 1–7.
- Gupta S.K., Jethanandani P., Afzalpurkar A., Kaul R., Santhanam R. Prospects of zona pellucida glycoproteins as immunogens for contraceptive vaccine // «Human Reproduction Update», 1997, V. 3, № 4. P. 311–324.
- Halstead S.B., Chow J., Marchette N.J. Immunologic enhancement of Dengue virus replication // «Nature: New biology», 1973, V. 243. P. 24–26.
- Halstead S.B., Rojanasuphot S., Sangkawibha N. Original antigenic sin in dengue // «The American journal of tropical medicine and hygiene», 1983, V. 32. P. 154–156.
- Halstead S.B., Mahalingam P.S., Marovich M.A., Ubol S., Mosser D.M. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes // «The Lancet. Infectious diseases», 2010, V. 10, № 10. P. 712–722.
- Han J.-F., Cao R., Deng Y., Tian X., Jiang T., Qin E.D., Qin C.F. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 in vitro and in vivo // «Virology journal», 2011, V. 8. URL: <http://www.virologyj.com/content/8/1/106>.
- Han K., Sen S., Wang J., Callian P.A., Lee J., Cordaux R. et al. Genomic rearrangements by LINE-1 insertion-mediated deletion in the human and chimpanzee lineages // «Nucleic Acids Research», 2005, V. 33, № 13. P. 4040–4052.
- Hans M.R., Berendina O.H. Peptide, immunogenic composition and vaccine or medical preparation, a method to immunize animals against the hormone LHRH, and analogs of the LHRH tandem repeat peptide and their use as vaccine. US20040166118. Hans MR, Berendina O.H. Pepscan Systems BV [Нидерланды]. Заявл. 07.06.1995; опублик. 26.08.2004.
- Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls // «Australian Journal of Biology & Medical Science», 1964, V. 43. P. 465–482.
- Hawkes R.A., Lafferty K.J. The enhancement of virus infectivity by antibody // «Virology», 1967, V. 33. P. 250–261.
- He X., Sun X., Wang J., Wang X., Zhang Q., Tzipori S., Feng H. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of Clostridium difficile toxin A // «Infection and immunity», 2009, V. 77, № 6. P. 2294–2303.
- Helbig K., Harris R., Ayres J., Dunckley H., Lloyd A., Robson J., Marmion B.P. Immune response genes in the post-Q-fever fatigue syndrome, Q fever endocarditis and uncomplicated acute primary Q fever // «The Quarterly journal of medicine», 2005, V. 98. P. 565–574.

- Henchal E.A., McCown J.M., Burke D.S., Seguin M.C., Brandt W.E. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of Dengue-2 virions using monoclonal antibodies // «The American journal of tropical medicine and hygiene», 1985, V. 34. P. 164–169.
- Hilbe M., Jaros P., Ehrensperger F., Zlinszky K., Janett F., Hassig M., Thun R. Histomorphological and immunohistochemical findings in testes, bulbourethral glands and brain of immunologically castrated male piglets // «Schweizer Archiv für Tierheilkunde», 2006, V. 148, № 11. P. 599–608.
- Hill A., Elvin J., Will A., Aidoo M., Allsopp C.E., Gotch F.M. et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria // «Nature», 1992, V. 360. P. 434–439.
- Hill A. Genetics and genomics of infectious disease susceptibility // «British Medical Bulletin», 1999, V. 55, № 2. P. 401–413.
- Hill A. Genetics of infectious disease // «Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological science», 2012, V. 367. P. 840–849.
- Hoal-Van H., Epstein J., Victor T., Hon D., Lewis L.A., Beyers N. et al. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis // «Pediatric research», 1999, V. 45 (Pt 1). P. 459–464.
- Hober D., Sane F., Jaïdane Y., Riedweg K., Goffard A., Desailoud R. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: role of antibodies enhancing the infection with Coxsackievirus-B in the pathogenesis of type 1 diabetes // «Clinical and Experimental Immunology», 2011, V. 168. P. 47–51.
- Homsy J., Meyer M., Tateno M., Clarkson S., Levy J.A. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells // «Science», 1989, V. 16, № 244. P. 1357–1360.
- Hosie M.J., Osborne R., Reid G., Neil J.C., Jarrett O. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination // «Veterinary immunology and immunopathology», 1992, V. 35. P. 191–197.
- Hsu C.T., Ting C.Y., Ting C.J., Chen T.Y. Vaccination against gonadotropin-releasing hormone (GnRH) using toxin receptor-binding domain-conjugated GnRH repeats // «Cancer. Res.», 2000, V. 60. P. 3701–3705.
- Huang L.H., Shyur S.D., Weng J.D., Tzen C.Y., Huang F.Y. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease as the initial presentation of X-linked severe combined immunodeficiency a case report // «Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand», 2005, V. 23, № 4. P. 221–226.
- Hughes J.F., Coffin J.M. Human endogenous retroviral elements as indicators of ectopic recombination events in the primate genome // «Genetics», 2005, september 12.
- Huisman W., Karlas K.H., Siebelink K.H., Huisman R.C., de Ronde A., Francis M.J. et al. Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus

- neutralizing antibodies but no protection against challenge infection // «Vaccine», 1998, V. 16. P. 181–187.
- Iankov I.D., Pandey M., Harvey M., Griesmann G.E., Federspiel M.J., Russell S.J. Immunoglobulin G antibody-mediated enhancement of measles virus infection can bypass the protective antiviral immune response // «Journal of virology», 2006, V. 80, № 17. P. 8530–8540.
- Issel C.J., Horohov D.W., Lea D.F., Adams W.V., Hagius S.D., McManus J.M. et al. Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus // «Journal of virology», 1992, № 66. P. 3398–3408.
- Jacobson R.M., Poland G.A., Vierkant R.A., Pankratz V., Schaid D.J., Jacobsene S.J. et al. The association of class I HLA alleles and antibody levels following a single dose of measles vaccine // «Hum. Immunol.», 2003, V. 64. P. 103–109.
- Jaidane H., Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes // «Diabetes Metab.», 2008, V. 34. P. 537–548.
- Janjua N.Z., Skowronski D.M., Hottes T.S., Osei W., Adams E., Petric M. et al. Seasonal influenza vaccine and increased risk of pandemic A/H1N1-related illness: first detection of the association in British Columbia, Canada // «Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America», 2010, V. 51, № 9. P. 1017–1027.
- Jaume M., Yip M.S., Cheung C.Y., Leung H.L., Li P.H., Kien F. et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway // «Journal of virology», 2011, V. 85. P. 10582–10597.
- Jeyakumar M., Moudgal N.R. Immunization of male rabbits with sheep luteal receptor to lutenizing hormone results in production of antibodies exhibiting hormone agonistic and antagonistic activities // «J. Endocrinol.», 1996, V. 150. P. 431–443.
- Jeyakumar M., Suresh R., Krishnamurthy H.N., Moudgal N.R. Changes in testicular function following specific deprivation of luteinizing hormone in the adult male rabbit // «J. Endocrinol.», 1995, V. 147. P. 111–120.
- Jha A.R., Pillai S.K., York V.A., Sharp E.R., Storm E.C. et al. Cross-sectional dating of novel haplotypes of HERV-K 113 and HERV-K 115 indicate these proviruses originated in Africa before Homo sapiens // «Molecular biology and evolution», 2009, V. 26, № 11. P. 2617–2626.
- Jha A.R., Nixon D.F., Rosenberg M.G., Martin J.N., Deeks S.G., Hudson R.R. et al. Human endogenous retrovirus K106 (HERV-K106) was infectious after the emergence of anatomic // «PloS one», 2011, V. 6, № 5. e20234. doi:10.1371/journal.pone.0020234.
- Jones G.R., Sacco A.G., Subramanian M.G., Kruger M., Zhang S., Yurewicz E.C., Moghissi K.S. et al. Histology of ovaries of female rabbits immunized with

- deglycosylated zona pellucida macromolecules of pigs // «Journal of reproduction and fertility», 1992, V. 95. P. 513–525.
- Jones W.R., Judd S.J., Ing R.M.Y., Denholm E.H., Ing R.M., Mueller U.W. et al. Phase I clinical trial of a world health organisation birth control vaccine // «Lancet», 1998, V. 331. P. 1295–1298.
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Altare F., Fondanèche M.C., Tuerlinckx D., Blanche S. et al. Partial interferon-γ receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid Bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis // «The Journal of clinical investigation», 1997, V. 100, № 11. P. 2658–2664.
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Lammas D. et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection // «Nat. Genet.», 1999, V. 21. P. 370–378.
- Kaever T., Meng X., Matho M.H., Schlossman A., Li S., Sela-Culang I. et al. Potent neutralization of vaccinia virus by divergent murine antibodies targeting a common site of vulnerability in L1 protein // «Journal of virology», 2014, V. 88, № 19. P. 11339–11355.
- Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5xZ12OaXwo4C5MptyHQ945; antiviral protein // «Science», 2007, V. 316. P. 1756–1758.
- Kalish R.A., Leong J.M., Steere A.C. Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi // «Infection and immunity», 1993, V. 61, № 7. P. 2774–2779.
- Kantola K., Hedman L., Tanner L., Simell V., Mäkinen M., Partanen J. et al. B-Cell responses to human Bocaviruses 1–4: new insights from a childhood follow-up study. B-cell responses to human Bocaviruses 1–4: new insights from a childhood follow-up study // «PloS one», 2015, V. 10, № 9. e0139096. doi:10.1371/journal.pone.0139096.
- Karmarkar M., Hule G., Cameron A., Mehta P., Khopkar U., Hase N., Sriprakash K. Antibodies to group A streptococcal virulence factors, SIC and DRS, increase predilection to GAS pyoderma // «BMC Infectious Diseases», 2015, V. 15. P. 113. DOI 10.1186/s12879-015-0857-4.
- Katoh I., Kurata S. Association of endogenous retroviruses and long terminal repeats with human disorders // «Frontiers in Oncology», 2013, V. 3, Article 234. DOI: 10.3389/fonc.2013.00234.
- Keitel W.A., Cate T.R., Couch R.B., Huggins L.L., Hess K.R. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period // «Vaccine», 1997, V. 15. P. 1114–1122.
- Kerr P.J., Jackson R.J., Robinson A.J., Swan J., Silvers L., French N. et al. Infertility in female rabbits (Oryctolagus cuniculus) alloimmunised with the rabbit zona pellucida protein ZPB either as a purified recombinant protein or expressed by

- recombinant myxoma virus // «Biology of reproduction», 1999, V. 61. P. 606–613.
- Khodosevich K., Lebedev Y., Sverdlov E.* Endogenous retroviruses and human evolution // «Comparative and functional genomics», 2002, V. 3. P. 494–498.
- Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grössl T., Fechner H., Wegera S.* Antibody-mediated enhancement of Parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // «Journal of virology», 2014, V. 88, № 14. P. 8102–8115.
- Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine // «American journal of epidemiology», 1969, V. 89. P. 422–434.
- Kim J.H., Skountzou I., Compans R., Jacob J.* Original antigenic sin responses to influenza viruses // «Journal of immunology», 2009, V. 183. P. 3294–3301.
- Kim J.H., Davis W.G., Sambhara S., Jacob J.* Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2012, V. 109, № 34. P. 13751–13756.
- King A.A., Sands J.J., Porterfield J.S.* Antibody-mediated enhancement of rabies virus infection in a mouse macrophage cell line (P388D1) // «The Journal of general virology», 1984, V. 65. P. 1091–1093.
- Klein J., Nicolaidis N.* The descent of the antibody-based immune system by gradual evolution // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2005, V. 102, № 1. P. 169–174.
- Klenerman P., Zinkernagel R.M.* Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes // «Nature», 1998, V. 394. P. 482–485.
- Kondrashova A., Reunanen A., Romanov A., Karvonen A., Viskari H., Vesikari T. et al.* A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland // «Annals of medicine», 2005, V. 37. P. 67–72.
- Kono Y., Kobayashi K., Fukunaga Y.* Serological comparison among various strains of equine infectious anemia virus // «Archiv für die gesamte Virusforschung», 1971, V. 34. P. 202–208.
- Kreil T.R., Eibl M.M.* Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // «Journal of virology», 1997, V. 71, № 4. P. 2921–2927.
- Kroca M., Tarnvik A., Sjostedt A.* The proportion of circulating gammadelta T cells increases after the first week of onset of tularaemia and remains elevated for more than a year // «Clinical and experimental immunology», 2000, V. 120. P. 280–284.
- Kurosu T.* Quasispecies of dengue virus // «Tropical medicine and health», 2011, V. 39, № 4. P. 29–36.
- Kwun H.J., Han H.J., Lee W.J., Kim H.S., Jang K.L.* Transactivation of the human

- endogenous retrovirus K long terminal repeat by herpes simplex virus type 1 immediate early protein // «Virus research», 2002, V. 86. P. 93–100.
- Lafon M., Lafage M., Martinez-Arends A., Ramirez R., Vuillier F., Charron D. et al.* Evidence for a viral superantigen in humans // «Nature», 1992, V. 358. P. 507–510.
- Lai C.Y., Tsai W.Y., Lin S.R., Kao C.L., Hu H.P., King C.C., Wu H.C. et al.* Antibodies to envelope glycoprotein of dengue virus during the natural course of infection are predominantly crossreactive and recognize epitopes containing highly conserved residues at the fusion loop of domain II // «Journal of virology», 2008, V. 82, № 13. P. 6631–6643.
- Landsteiner K.* Zur Kenntnis der spezifisch auf blutkörperchen wirkenden sera // «Zentralblatt für Bakteriologie. I. Abt. Originale A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie», 1899; № 25. P. 546–549.
- Larke N., Im E.-J., Wagner R., Williamson C., Williamson A.-L., McMichael A.J., Hanke T.* Combined single-clade candidate HIV-1 vaccines induce T cell responses limited by multiple forms of in vivo immune interference // «European journal of immunology», 2007, V. 37. P. 566–577.
- Lee A., Huntley D., Aiewsakun P., Kanda R.K., Lynn C., Tristem M.* Novel denisovan and neanderthal retroviruses // «Journal of virology», 2014, V. 88. P. 12907–12909.
- Lee E., Iskow R., Yang L., Gokcumen O., Haseley P., Luquette L.J. et al.* The cancer genome atlas research network. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers // «Science», 2012, V. 337. P. 967–971. URL: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1222077>.
- Leitmeyer K.C., Vaughn D.W., Watts D.M., Salas R., Villalobos I., de Chacon., Ramos C., Rico-Hesse R.* Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis // «Journal of virology», 1999, V. 73. P. 4738–4747.
- Lemons A.R., Naz R.K.* Contraceptive vaccines targeting factors involved in establishment of pregnancy // «American journal of reproductive immunology», New York (NY), 2011, V. 66, № 1. P. 13–25.
- Leroy E., Becquart P., Wauquier N., Baize S.* Activity evidence for Ebola virus superantigen // «Journal of virology», 2011, V. 85, № 8. P. 4041–4042.
- Li X., Gold B., O'Huigin C., Diaz-Griffero F., Song B., Si Z. et al.* Unique features of TRIM5alpha among closely related human TRIM family members // «Virology», 2007, V. 360, № 2. P. 419–433.
- Lidbury B.A., Mahalingam S.* Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection // «Journal of virology», 2000, V. 74. P. 8376–8381.
- Li-Hsin H., Shyh-Dar S., Jyh-Der W., Shin-Chi., Chin-Yuan T., Fu-Yuan H.* Disseminated bacille Calmette-Guérin disease as the initial presentation of X-linked severe combined Immunodeficiency. A case report // «Asian Pacific J. of Allergy

- and Immunology», 2005, V. 23. P. 221–226.
- Lin C.F., Lei H.Y., Shiau A.L., Liu H.S., Yeh T.M., Chen S.H. et al.* Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide // «Journal of immunology», 2002, V. 169, № 2. P. 657–664.
- Linn M.L., Aaskov G., Suhrbier A.* Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis // «The Journal of general virology», 1996, V. 77. P. 407–411.
- Liskin L., Pile J.M., Quillan W.F.* Vasectomy safe and simple // «Population Reports. Series D: Sterilization Male», 1983, V. 4. P. 61–100.
- Liu I.J., Chiu C.Y., Chen Y.C., Wu H.C.* Molecular mimicry of human endothelial cell antigen by autoantibodies to nonstructural protein 1 of dengue virus // «The Journal of biological chemistry», 2011, V. 286, № 11. P. 9726–9736.
- Locher C.P., Grant R.M., Collisson E.A., Reyes-Terbn G., Elbeik T., Kahn J.O. et al.* Antibody and cellular immune responses in breakthrough infection subjects after HIV type 1 glycoprotein 120 vaccination // «AIDS research and human retroviruses», 1999, V. 15. P. 1685–1689.
- Lopez-Sanchez P., Costas J., Naveira H.* Paleogenomic record of the extinction of human endogenous retrovirus ERV9 // «Journal of virology», 2005, № 11. P. 6997–7004.
- Lusso P., Crowley R.W., Malnati M.S., Di Serio C., Ponzoni M., Biancotto A. et al.* Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in macaques // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2007, V. 104, № 12. P. 5067–5072.
- Luteinizing hormone. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Luteinizing_hormone.
- Ma J., Dushoff J., Earn D.J.* Age-specific mortality risk from pandemic influenza // «J. Theor. Biol.», 2011, V. 288. P. 29–34.
- Mager D.L., Stoye J.P.* Mammalian endogenous retroviruses Mammalian endogenous retroviruses // «Microbiology Spectrum», 2014, V. 3, № 1. MDNA3-0009-2014.
- Mager D.L., Stoye J.P.* Mammalian endogenous retroviruses // «Microbiol. Spectrum», 2014, V. 3, № 1. MDNA3-0009-2014. doi:10.1128/microbiolspec.MDNA3-0009-2014.
- Magiorkinis G., Belsham R., Katzourakis A.* There and back again: Revising the pathophysiological roles of human endogenous retroviruses in the post-genomic era // «Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological science», 2013, 368.2012050. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758188/>.
- Maglione P.J., Xu J., Casadevall A., Chan J.* Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during Mycobacterium tuberculosis infection // «Journal of immunology», 2008, V. 180. P. 3329–3338.
- Malik S., Abel L., Tooker H., Poon A., Simkin L., Girard M. et al.* Alleles of the

- NRAMPI gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2005. V. 102, № 34. P. 12183–12188.
- Malthusianism. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Malthusianism#Modern_Malthusianism.
- Marchi E., Kanapin A., Magiorkinis G., Belshaw R.* Unfixed endogenous retroviral insertions in the human population // «Journal of virology», 2014, V. 88. P. 9529–9537. URL: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00919-14>.
- Marine W.M., Thomas J.E., Thomas J.E.* Antigenic memory to influenza A viruses in man determined by monovalent vaccines // «Postgraduate Medical. Journal», 1979, V. 55. P. 98–108.
- Marquet S., Schurr E.* Genetics of susceptibility to infectious diseases: tuberculosis and leprosy as examples // «Drug Metabolism and Disposition», 2001, V. 29, № 4. P. 478–483.
- Martinez M.L., Harris J.D.* Effectiveness of zona pellucida protein ZPB as an immunocontraceptive antigen // «Journal of reproduction and fertility», 2000, V. 120. P. 19–32.
- Masson R.L., Rowe H.M.* Retrotransposons shape species-specific embryonic stem cell gene expression // «Retrovirology», 2015, V. 12. DOI 10.1186/s12977-015-0173-5.
- Masurel N., Drescher J.* Production of highly cross-reactive hemagglutination-Inhibiting influenza antibodies in ferrets // «Infection and Immunity», 1976, V. 13, № 4. P. 1023–1029.
- Mathew A., West K., Kalayanarooj S., Gibbons R.V., Srikiatkachorn A., Green S. et al.* B-cell responses during primary and secondary dengue virus infections in humans // «The Journal of infectious diseases», 2011, V. 204. P. 1514–1522.
- Matthews R.* Classification and nomenclature of viruses // «Intervirology», 1979, V. 2, № 3–5. P. 132–296.
- Mayer J., Blomberg J., Seal R.L.* A revised nomenclature for transcribed human endogenous retroviral loci // «Mobile DNA», 2011, V. 2: URL: <http://www.mobilednajournal.com/content/2/1/7>.
- McBurney S., Ross T.* Viral sequence diversity: challenges for AIDS vaccine designs // «Expert review of vaccines», 2008, V. 7, № 9. P. 1405–1417.
- McGuire W., Hill A., Allsopp C., Greenwood B.M., Kwiatkowski D.* Variation in the TNF-a promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria // «Nature», 1994, V. 371. P. 508–511.
- McNeely T.B., Shah N.A., Fridman A., Joshi A., Hartzel J.S., Keshari R.S. et al.* Mortality among recipients of the Merck V710 Staphylococcus aureus vaccine after postoperative S. aureus infections: An analysis of possible contributing host factors // «Human Vaccines & Immunotherapeutics», 2014, V. 10, № 12. P. 3513–3516.

- McNicholl J., Smith D.K., Qari S., Hodge T. Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele // «Emerging Infectious diseases», 1997, V. 3, № 3. P. 261–272.
- Mehlhop E., Ansarah-Sobrinho C., Johnson S., Engle M., Fremont D.H., Pierson T.C., Diamond M.S. C1q Inhibits antibody-dependent enhancement of Flavivirus infection in vitro and in vivo in an IgG subclass specific manner // «Cell host & microbe», 2007, V. 2, № 6. P. 417–426.
- Meloan R.H., Wensing C.J. A peptide, immunogenic composition and vaccine or medicinal preparation. EP0464124 (A1). Stichting Centr. Diergeneeskund [Нидерланды]. Заявл. 23.03.1989; опубл. 08.01.1992.
- Metchnikoff E. Etudes sur la resorption de cellule // «Annales de l'Institut Pasteur», 1899, V. 13. P. 737–779.
- Meyer K., Ait-Goughoulte M., Keck Zhen-Yong., Fong S., Ray R. Antibody-dependent enhancement of hepatitis C virus infection // «Journal of virology», 2008, V. 82, № 5. P. 2140–2149.
- Midgley C.M., Bajwa-Joseph M., Vasanaawathana S., Limpitikul W., Wills B., Flanagan A. et al. An in-depth analysis of original antigenic sin in Dengue virus infection // «Journal of virology», 2011, V. 85, № 1. P. 410–421.
- Miller L.A., Fagerstone K.A., Wagner D.C. Factors contributing to the success of a single-shot, multiyear PZP immunocontraceptive vaccine for white-tailed deer // «Human-Wildlife Conflicts», 2009, V. 3, № 1. P. 103–115.
- Moghaddam A., Olszewska W., Wang B., Tregoning J.S., Helson R., Sattentau Q.J., Openshaw P.J. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines // «Nature Medicine», 2006, V. 12. P. 905–907.
- Monsalvo A.C., Batalle J.P., Lopez M.F., Krause J.C., Klemenc J., Zea J. et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes // «Nature Medicine», 2011, V. 17, № 2. P. 195–199.
- Moss B. Smallpox vaccines: targets of protective immunity // «Immunological Reviews», 2011, V. 239, Issue 1 (Special Issue: Vaccines). P. 8–26.
- Moudgal N.R., Jeyakumar M., Krishnamurthy H.N., Sridhar S., Krishnamurthy H., Martin F. Development of male contraceptive vaccine – a perspective // «Human Reproduction Update», 1997, V. 3, № 4. P. 335–346.
- Moudgal N.R., Ravindranath N., Aravindan G.R. et al. Anti-FSH antibody as a probe in determining the role of FSH in the maintenance of gonadal function in the primate // Rosenwaks Z., Spieler J.M. (ed.). Nonsteroidal gonadal factors: physiological roles and possibilities in contraceptive development. 1988. Condrad Program. P. 249.
- Moudgal N.R., Sairam M.R., Krishnamurthy H.N., Sridhar S., Krishnamurthy H., Khan H. Immunization of male bonnet monkeys (M. radiata) with a recombinant FSH receptor preparation affects testicular function and fertility // «Endocrinology», 1997a; V. 138 (7). P. 3065–3068.

- Moudgal N.R., Sheela R.C.S. Advances in immunology of gonadotropins // Li C.H. (ed.). Hormonal proteins and peptides. New York: Academic Press, 1983. P. 135.
- Müller S., Wang H., Silverman G.J., Bramlet G., Haigwood N., Köhler H. B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally-restricted antibody response in HIV-1 infection // «Scandinavian Journal of Immunology», 1993, V. 38 (4). P. 327–334. PMID:7692591. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01734.x>.
- Müller S., Köhler H. B-cell superantigens in HIV-1 infection // «International Reviews in Immunology», 1997, V. 14, № 4. P. 339–349.
- Murthy G.S., Sheela Rani C.S., Moudgal N.R. et al. Effect of passive immunization with specific antiserum to FSH on the spermatogenic process and fertility of adult male bonnet monkeys (Macaca radiata) // «Journal of Reproduction and Fertility», 1979, V. 26 (Suppl.). P. 147–163.
- Murthy G.S., Srilatha N.S. Mapping of assembled epitope with microgram qualities of antigen: identification of an epitope at the receptor binding region of human follicle stimulating hormone // «Current science», 1996, V. 70. P. 1019–1022.
- Nadal D., Leppert D., Frei K., Gallo P., Lamche H., Fontana A. Tumour necrosis factor-alpha in infectious meningitis // «Archives of Disease in Childhood», 1989, V. 64. P. 1274–1279.
- Nakayama, E., Tomabechei, D., Matsuno, K., Kishida, N., Yoshida, N., Feldmann, H., Takada, A. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection // «Journal of Infectious Diseases», 2011, V. 204. P. 978–985.
- Nara P.L., Garrity R.R., Goudsmit J. Neutralization of HIV-1: a paradox of humoral proportions // «FASEB journal», 1991, V. 5. P. 2437–2455.
- Narayan O., Griffin D.E., Clements J.E. Virus mutation during slow infection: temporal development and characterization of mutants of visna virus recovered from sheep // «The Journal of general virology», 1978, V. 41. P. 343–352.
- Naz R.K., Chauhan S.C. Human sperm-specific peptide vaccine that causes long-term reversible contraception // «Biology of Reproduction», 2002, V. 67. P. 674–680.
- Naz R.K., Guptan S.K., Gupta J.C., Vyas H.K., Talwar A.G. Recent advances in contraceptive vaccine development: a mini-review // «Human Reproduction», 2005, V. 20, № 12. P. 3271–3283.
- Naz R.K. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? // «American journal of reproductive immunology», New York (N.Y.), 2011a, V. 66. P. 5–12.
- Naz R.K. Contraceptive vaccines: success, status, and future perspective // «American journal of reproductive immunology», New York (NY), 2011b, V. 66. P. 2–4.
- Naz R.K. Development of genetically engineered human sperm immunocontraceptives // «Journal of reproductive immunology», 2009a, V. 83, № 1–2. P. 145–150.
- Naz R.K. Immunocontraceptive effect of Izumo and enhancement by combination vaccination // «Molecular reproduction and development», 2008, V. 75. P. 336–344.

- Naz R.K. Status of contraceptive vaccines // «American journal of reproductive immunology», New York (N.Y.), 2009, V. 61, № 1. P. 1–18.
- Nazari M., Mirshahi M., Mowla S.J., Bamdad T., Sarikhani S. Investigation in vitro expression of CatSper sub fragment followed by production of polyclonal antibody: potential candidate for the next generation of non hormonal contraceptive // «Cell journal», 2012, V. 14, № 3. P. 215–224.
- Nelson P.N., Hooley P., Roden D. Davari Ejtehad H., Rylance P., Warren P. et al. Human endogenous retroviruses: transposable elements with potential? // «Clinical and experimental immunology», 2004, V. 138. P. 1–9.
- Newport M., Huxley C., Huston S., Hawrylowicz C.M., Oostra B.A., Williamson R., Levin M. A mutation in the interferon-g-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection // «The New England journal of medicine», 1996, V. 335. P. 1941–1949.
- Nicolaisen-Strouss K., Kumar H.P.M., Fitting T., Grant C.K., Elder J.H. Natural feline leukemia virus variant escapes neutralization by a monoclonal antibody via amino acid change outside the antibody-binding epitope // «Journal of virology», 1987, V. 61. P. 3410–3415.
- Nieschlag E. Reasons for abandoning immunization against FSH as an approach to male fertility regulation // *Zatuchni G.I., Goldsmith A., Spieler J.M., Sciana J.J. (ed.)*. Male contraception: advances and future prospects. Professional series on fertility regulation. Philadelphia: «Harper and Row», 1985. P. 395.
- Ohl D., Naz R.K. Infertility due to antisperm antibodies // «J. Urol.», 1995, V. 46. P. 591–602.
- Ostertag E.M., Kazazian H. Biology of mammalian L1 retrotransposons // «Annual review of genetics», 2001, V. 35. P. 501–538.
- Ovsyannikova I.G., Dhiman N., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Poland G.A. HLA homozygosity does not adversely effect measles vaccine-induced cytokine responses // «Virology», 2007, V. 364. P. 87–94.
- Ovsyannikova I.G., Haralambieva I.H., Vierkant R.A., O'Byrne M.M., Jacobson R.M., Poland G.A. Effects of vitamin A and D receptor gene polymorphisms/haplotypes on immune responses to measles vaccine // «Pharmacogenet Genomics», 2012, V. 22, № 1. P. 20–31.
- Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Dhiman N., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Poland G.A. Human leukocyte antigen and cytokine receptor gene polymorphisms associated with heterogeneous immune responses to mumps viral vaccine // «Pediatrics», 2008, V. 121. P. 1091–1099.
- Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Ryan J.E., Dhiman N., Vierkant R.A., Poland G.A. Relationship between HLA polymorphisms and γ -interferon and interleukin-10 cytokine production in healthy individuals after rubella vaccination // «Clinical and vaccine immunology», 2007, V. 14. P. 115–122.
- Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Targonski P.V. et al. Influence of host genetic

- variation on the immune response to the smallpox vaccine // Vaccine Congress. Amsterdam: 2007b. P. 9–11 (abstract O33).
- Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Pankratz V.S., Poland G.A. HLA supertypes and immune responses to measles-mumps-rubella viral vaccine: findings and implications for vaccine design // «Vaccine», 2007a, V. 25. P. 3090–3100.
- Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Shane Pankratz V., Jacobsen S.J., Poland G.A. Associations between human leukocyte antigen (HLA) alleles and very high levels of measles antibody following vaccination // «Vaccine», 2004, V. 22. P. 1914–1920.
- Ovsyannikova I.G., Pankratz S.V., Vierkant R., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigen haplotypes in the genetic control of immune response to measles-mumps-rubella vaccine // «The Journal of infectious diseases», 2006, V. 193. P. 655–663.
- Pace J.K., Feschotte C. The evolutionary history of human DNA transposons: evidence for intense activity in the primate lineage // «Genome research», 2007, V. 17. P. 422–432.
- Paddock C.D., Nicholson W.L., Bhatnagar J., Goldsmith C.S., Greer P.W., Hayes E.B. et al. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States // «Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America», 2006, V. 42. P. 1527–1535.
- Padow M., Lai L., Fisher R.J., Zhou Y.C., Wu X., Kappes J.C., Towler E.M. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 containing HERV-K protease // «AIDS research and human retroviruses», 2000, V. 16, № 18. P. 1973–1980.
- Parsons M.S., Muller S., Kohler H., Grant M.D., Bernard N.F. On the benefits of sin Can greater understanding of the 1F7-idiotypic repertoire freeze enhance HIV vaccine development? // «Human Vaccines & Immunotherapeutics», 2013, V. 9, № 7. P. 1532–1538.
- Pau K.Y., Spie H.G. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion // «The Chinese journal of physiology», 1997, V. 31, № 40. P. 181–196.
- Peng Y.C., Wang B., Talaat K., Karron R., Powell T.J., Zeng H. et al. Boosted influenza-specific T cell responses after H5N1 pandemic live attenuated influenza virus vaccination // «Frontiers in immunology», 2015, V. 6. P. 287. doi: 10.3389/fimmu.2015.00287.
- Pinter C., Siccardi A.G., Longhi R., Clivio A. Direct interaction of complement factor H with the C1 domain of HIV type 1 glycoprotein 120 // «AIDS research and human retroviruses», 1995, V. 11. P. 577–588.
- Pleass R.J., Ogun S.A., McGuinness D.H., van de Winkel J.G., Holder A.A., Woof J.M. Novel antimalarial antibodies highlight the importance of the antibody Fc region in mediating protection // «Blood», 2003, V. 102, № 13. P. 4424–4430.

- Poignard P., Saphire E.O., Parren P.W., Burton D.R. gp120: Biologic aspects of structural features // «Annual review of immunology», 2001, V. 19: P. 253–274.
- Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M. Immunogenetics of seasonal influenza vaccine response // «Vaccine», 2008b, V. 26. P. 35–40.
- Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M. Application of pharmacogenomics to vaccines // «Pharmacogenomics», 2009, V. 10, № 5. P. 837–852.
- Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Vierkant R.A., Jacobsen S.J., Pankratz V.S., Schaid D.J. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody levels after measles immunization // «Vaccine», 2001, V. 20. P. 430–438.
- Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M. Immunogenetics of seasonal influenza vaccine response // «Vaccine», 2008a, V. 26. P. 6183–6198.
- Porter A.D., Larsen A.E., Porter H.G. The pathogenesis of Aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody // «Journal of immunology», Baltimore (Md.), 1972, V. 109. P. 1–7.
- Potter A.A., Manns J.G. GnRH-leukotoxin chimeric proteins for use in vaccines. NZ333999 (A). Univ. Saskatchewan [Канада]. Заявл. 08.09.1996; опублик. 28.07.2000.
- Pöyhönen L., Kröger L., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Vuononvirta J., Huhtala H., He Q., Korppi M. Variant MBL2 genotypes producing low mannose-binding lectin may increase risk of Bacillus Calmette-Guerin osteitis in vaccinated newborns // «Acta paediatrica», Oslo (Norway), 2013, V. 102, № 11. P. 1095–1099.
- Prabhakar B.S., Nathanson N. Acute rabies deaths mediated by antibody // «Nature», 1981, V. 290. P. 590–591.
- Prüfer K., Racimo F., Patterson N., Jay F., Sankararaman S., Sawyer S. et al. The complete genome sequence of a neanderthal from the Altai mountains // «Nature», 2014, V. 505. P. 43–49.
- Radkowski M.T., Laskus T., Goch A., Slusarczyk J. Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // «European journal of clinical investigation», 1993, V. 23, № 8. P. 455–458.
- Rai C., Lei H., Lin Y., Liu H., Chen S., Chen L., Yeh T. Epitope mapping of dengue-virus-enhancing monoclonal-antibody using phage display peptide library // «American journal of infectious diseases», 2008, V. 4. P. 76–84.
- Rasmussen A.L., Okumura A., Ferris M.T., Green R., Feldmann F., Kelly S.M. et al. Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance // «Science», 2014, V. 346, № 6212. P. 987–991.
- Reed D.S., Lind C.M., Sullivan L.J., Pratt W.D., Parker M.D. Aerosol infection of cynomolgus macaques with enzootic strains of Venezuelan equine encephalitis // «The Journal of infectious diseases», 2004, V. 189. P. 1013–1017.
- Reichert T., Chowell G., Nishiura H., Christensen R.A., McCullers J.A. Does glyco-

- sylation as a modifier of original antigenic sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? // «BMC Infectious Diseases», 2010, V. 10, № 5. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/5>.
- Reif D.M., McKinney B.A., Motsinger A.A., Chanock S.J., Edwards K.M., Rock M.T., Moore J.H. et al. Genetic basis for adverse events after smallpox vaccination // «The Journal of infectious diseases», 2008, V. 198. P. 16–22.
- Reimer L.G. Q Fever // «Clinical microbiology reviews», 1993, V. 6, № 3. P. 193–198.
- Robinson W.E., Montefiori D.C., Mitchell W.M. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection // «Lancet», 1988, V. 9, № 1. P. 790–794.
- Rockefeller Foundation. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Rockefeller_Foundation
- Roth M.J., Schwartzberg P.L., Goff S.P. Structure of the termini of DNA intermediates in the integration of retroviral DNA: dependence on IN function and terminal DNA sequence // «Cell», 1989, V. 58. P. 47–54.
- Roy B.M. Regulating animal reproduction. WO 88/01176. Bunge Australia [Австралия]. Заявл. 18.08.1986; опублик. 25.02.1988.
- Rumyantsev S.N. The origin of individual differences in the course and severity of diseases // «TheScientificWorldJournal», 2006, V. 6. P. 1674–1704.
- Sacco A.G., Pierce D.L., Subramanian M.G., Yurewicz E.C., Dukelow W.R. Ovaries remain functional in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*) immunized with porcine zona pellucida 55 000 macromolecule // «Biology of reproduction», 1987, V. 36. P. 481–490.
- Saenziturriaga L. Protein for the immunocastration for mammals. US2012093846 (A1). Saenziturriaga L. [Чили]. Заявл. 15.04.2009; опублик. 19.04.2012.
- Sakural F. Development and evaluation of a novel gene delivery vehicle composed of adenovirus serotype 35 // «Biological & pharmaceutical bulletin», 2008, V. 31, № 10. P. 1819–1825.
- Sasaki Y., Nomura A., Kusuhara K., Takada H., Ahmed S., Obinata K., Hamada K., Okimoto Y., Hara T. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type // «The Journal of infectious diseases», 2002, V. 185. P. 706–709.
- Sato R., Hamada N., Kashiwagi T., Imamura Y., Hara K., Nishimura M. et al. Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler with pre-existing Japanese encephalitis virus antibody // «Tropical. Medicine and Health», 2015, V. 43, № 2. P. 85–88.
- Saxena B.B., Rathnam P. hCG-hLH receptor and hCG-hLH receptor-hCG complex as antigens, antibodies thereto and contraceptive vaccine. US2005/0032171. Cornell. Res. Foundation Inc. [США]. Заявл. 11.03.1993; опублик. 10.02.2005.
- Scanlan C.N., Pantophlet R., Wormald M.R., Ollmann Saphire E., Stanfield R., Wilson I.A., Katinger H. et al. The broadly neutralizing anti-human immunodeficiency virus type 1 antibody 2G12 recognizes a cluster of alpha1-->2 mannose residues

- on the outer face of gp120 // «Journal of virology», 2002, V. 76. P. 7306–7321.
- Schanbacher B.D.* Effects of active immunization of the ram and bull against luteinizing hormone // «Thenogenology», 1985, V. 24, № 1. P. 59–71.
- Segerman A., Arnberg N., Erikson A., Lindman K., Wadell G.* There are two different species B adenovirus receptors: sBAR, common to species B1 and B2 adenoviruses, and sB2AR, exclusively used by species B2 adenoviruses // «Journal of virology», 2003, V. 77. P. 1157–1162.
- Seifert H.S.* Molecular mechanisms of antigenic variation in *Neisseria gonorrhoeae* // «Molecular and cell biology of human diseases series», 1992, V. 1, № 1. P. 1–22.
- Shankarappa R., Margolick J.B., Gange S., Rodrigo A.G., Upchurch D., Farzadegan H. et al.* Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection // «Journal of virology», 1999, V. 73, № 12. P. 10489–10502.
- Shannon J., Heinzen R.* Adaptive immunity to the obligate Intracellular pathogen *Coxiella burnetii* // «Immunologic research», 2009, V. 43, № 1–3. P. 138–148.
- Sharma A., Lia X., Bangari D.S.* Adenovirus receptors and their implications in gene delivery // «Virus research», 2009, V. 143, № 2. P. 184–194.
- Shaw M.A., Donaldson I.J., Collins A., Peacock C.S., Lins-Lainson Z., Shaw J.J. et al.* Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes // «Genes and immunity», 2001, V. 2. P. 196–204.
- Sheela Rani C.S., Murty G.S.R.C., Moudgal N.R.* Effect of chronic neutralization of endogenous FSH on testicular function in the adult male bonnet monkey – assessment using biochemical parameters // «International journal of andrology», 1978, V. 1. P. 489–500.
- Shirubaasa D.D., Maafui B.D., Meipurutofuto R.J. et al.* Agent and method for stimulating immune response to GNRH to immunologically make mammal sterile. JPH02113 (A). Univ. Saskatchewan [Канада]. Заявл. 30.09.1987; опубли. 01.05.1990.
- Singh N., Agrawal S., Rastogi A.* Infectious diseases and immunity: Special reference to major histocompatibility complex // «Emerging Infectious Diseases», 1997, V. 3, № 1. P. 24–34.
- Skowronski D.M., DeSerres G., Crowcroft N., Janjua N.Z., Boulianne N., Hottes T.S. et al.* Association between the 2008–09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during spring–summer 2009: four observational studies from Canada // «PLoS medicine», 2010, V. 7 (1s.4).
- Skrlep M., Segula B., Zajec M.* Effect of immunocastration (Improvac®) in fattening pigs I: growth performance, reproductive organs and malodorous compounds // «Slovenian Veterinary Research», 2010, V. 47, № 2. P. 57–64.
- Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S.* Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 1999, V. 96, № 24. P. 14001–14006.

- Smith S.A., Kotwal G.J.* Immune response to poxvirus infections in various animals // «Critical reviews in microbiology», 2002, V. 28, № 3. P. 149–185.
- Specter M.* Ebola and the cost of fear // «The New Yorker», 2014, 19 сентября. URL: <http://www.newyorker.com/news/daily-comment/ebola-cost-fear>.
- Spieler J.* Development of immunological methods of fertility regulation // «Bulletin of the World Health Organization», 1987, V. 65, № 6. P. 779–783.
- Srinath B.R., Wickings E.J., Witting C., Nieschlag E.* Active immunization with follicle stimulating hormone for fertility control: a 4,5 year study in male rhesus monkeys // «Fertility and sterility», 1983, V. 40. P. 110–117.
- Srivastava N., Santhanam R., Sheela P. et al.* Evaluation of the immunocontraceptive potential of *Escherichia coli*-expressed recombinant dog ZP2 and ZP3 in a homologous animal model // «Reproduction», 2002, V. 123. P. 847–857.
- Sauver J.L., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M., Jacobsen S.J., Vierkant R.A., Schaid D.J. et al.* Associations between human leukocyte antigen homozygosity and antibody levels to measles vaccine // «The Journal of infectious diseases», 2002, V. 185. P. 1545–1549.
- Stanley J.S., Bhaduri L.M., Narayan O., Clements J.E.* Topographical rearrangements of visna virus envelope glycoprotein during antigenic drift // «Journal of virology», 1987, V. 61. P. 1019–1028.
- Stanley S.L.Jr., Frey S.E., Taillon-Miller P., Guo J., Miller R.D., Koboldt D.C. et al.* The immunogenetics of smallpox vaccination // «The Journal of infectious diseases», 2007, V. 196. P. 212–219.
- Stern A., Meyer T.F.* Common mechanism controlling phase and antigenic variation in pathogenic neisseriae // «Mol. Microbiol.», 1987, V. 1, № 1. P. 5–12.
- Stevens V.C., Cinader B., Powell J.E. et al.* // «American journal of reproductive immunology», New York (NY), 1981a, V. 1. P. 315–321.
- Stevens V.C., Cinader B., Powell J.E. et al.* Preparation and formulation of a human chorionic gonadotropin antifertility vaccine: selection of peptide immunogen // «American journal of reproductive immunology», New York (NY), 1981b, V. 6. P. 307–314.
- Stevens V.C.* Immunological approaches to fertility regulation // «Bulletin of the World Health Organization», 1978, V. 56, № 2. P. 179–192.
- Stewart T.A., Hultgren B., Huang X., Pitts-Meek S., Hully J., MacLachlan N.J.* Induction of type 1 diabetes by interferon- α in transgenic mice // «Science», 1993, 260. P. 1942–1946.
- Stiasny K., Kiermayr S., Holzmann H., Heinz F.X.* Cryptic properties of a cluster of dominant flavivirus cross-reactive antigenic sites // «Journal of virology», 2006; Vol. 80: 9557–9568.
- Su H-P., Garman S., Allison T.J., Fogg C., Moss B., Garboczi D.N.* The 1.51-Å structure of the poxvirus L1 protein, a target of potent neutralizing antibodies // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2005, V. 102,

- № 12. P. 4240–4245.
- Suresh R., Medhamurthy R., Moudgal N.R. Comparative studies on the effects of specific immunoneutralization of endogenous FSH or LH on testicular germ cell transformations in the adult bonnet monkey (*Macaca radiata*) // «American journal of reproductive immunology», New York (NY), 1995, V. 34. P. 35–43.
- Suresh R., Moudgal N.R. A role of nocturnal serum testosterone surge in regulating spermatogenesis in the adult non-human primate // «Endocrine», 1995, № 3. P. 487–492.
- Sutkowski N., Palkama T., Ciurli C., Sekaly R.P., Thorley-Lawson D.A., Huber B.T. An Epstein-Barr virus-associated superantigen // «The Journal of experimental medicine», 1996, V. 184. V. 971–980.
- Takada A., Watanabe S., Okazaki K., Kida H., Kawaoka Y. Infectivity enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein // «Journal of virology», 2001, V. 75, № 5. P. 2324–2330.
- Takada A., Feldmann H., Ksiazek T.G., Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // «Journal of virology», 2003, V. 77, № 13. P. 7539–7544.
- Takada A., Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications // «Reviews in medical virology», 2003, V. 13, № 6. P. 387–398.
- Takada A., Ebihara H., Feldmann H., Geisbert T.W., Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // «The Journal of infectious diseases», 2007, V. 196. P. 347–356.
- Takano T., Kawakami S., Yamada S., Satoh R., Hohdatsu T. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection // «The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science», 2008, V. 70, № 12. P. 1315–1321.
- Takeda A., Tuazon C.U., Ennis F.A. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry // «Science», 1988, V. 242, № 4878. P. 580–583.
- Talwar G.P., Chaudhuri M.K., Jayashankar R. Antigenic derivative of GnRH. GB2228262. Nat Inst Immunology [Индия]. Заявл. 05.04.1989; опубл. 22.08.1990.
- Talwar G.P., Sharma N.C., Dubey S.K., Salahuddin M., Das C., Ramakrishnan S., Kumar S., Hingorani V. Isoimmunization against human chorionic gonadotropin with conjugates of processed β -subunit of the hormone and tetanus toxoid // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 1976a, V. 73. P. 218–222.
- Talwar G.P., Singh O., Rao L.V. An improved immunogen for anti-human chorionic gonadotropin vaccine eliciting antibodies reactive with a conformation native to the hormone without crossreaction with human follicle stimulating hormone and human thyroid stimulating hormone // «Journal of reproductive immunology»,

- 1988, V. 14. P. 203–212.
- Talwar G.P. Contraception-immunological // Delves P.J., Roitt I. (ed.). Encyclopaedia of Immunology. 2nd ed. London: «Academic Press», 1997a.
- Talwar G.P. Vaccines for control of fertility and hormone-dependent cancers // «Immunology and cell biology», 1997, V. 75. P. 184–189.
- Tan Y., Scalfone L.K., Kongpachith S., Ju C-H., Cai X., Lindstrom T.M. et al. Sequencing antibody repertoires provides evidence for original antigenic sin shaping the antibody response to influenza vaccination // «Clinical immunology», 2014, V. 151. P. 55–65.
- Tang C.-T., Liao M.-Y., Chiu C.-Y., Shen W.-F., Chiu C.-Y., Cheng P. et al. Generation of monoclonal antibodies against Dengue virus type 4 and identification of enhancing epitopes on envelope protein // «PloS one», 2015, V. 10, № 8. e0136328. doi:10.1371/journal.pone.0136328.
- Tang W., Gunn T.M., McLaughlin D.F., Barsh G.S., Schlossman S.F., Duke-Cohan J.S. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 2000, V. 97. P. 6025–6030.
- Thomas H.I., Wilson S., O'Tolle C.M., Lister C.M., Saeed A.M., Watkins R.P., Morgan-Capner P. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // «Clinical and experimental immunology», 1996, V. 103. P. 185–191.
- Thursz M. Pros and cons of genetic association studies in hepatitis B // «Hepatology», 2004, V. 40, № 2. P. 284–286.
- Tirado S.M., Yoon K.S. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease // «Viral immunology», 2003, V. 164, V. 1. P. 69–86.
- Tollner T.L., Overstreet J.W., Branciforte D., Primakoff P.D. Immunization of female *Cynomolgus* macaques with a synthetic epitope of sperm-specific lactate dehydrogenase results in high antibody titres but does not reduce fertility // «Molecular reproduction and development», 2002, V. 62. P. 257–264.
- Tsai Y.T., Chang S.Y., Lee C.N., Kao C.L. Human TLR3 recognizes Dengue virus and modulates viral replication in vitro // «Cellular microbiology», 2009, V. 11. P. 604–615.
- Turner G., Barbulescu M., Su Mei., Jensen-Seaman M.I., Kidd K.K., Lenz J. Insertional polymorphisms of full-length endogenous retroviruses in humans // «Current Biology», 2001, V. 11, № 19. P. 1531–1535.
- Ubol S., Chareonsirisuthigul T., Kasisith J., Klungthong C. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells // «Virology», 2008, V. 376. P. 290–296.
- Ubol S., Halstead S.B. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections // «Clinical and vaccine immunology», 2010, V. 17, № 12. P. 1829–1835.

- Ulrich R.G., Sidell S., Taylor T. et al. Staphylococcal enterotoxin B and related pyrogenic toxins // Sidell F.R., Tafuqi E.T., Franz D.R. (ed.). Medical aspects of Chemical and Biological Warfare. – Washington, 1997. P. 621–630.
- Upadhyay S.N., Thillaikeothan P., Bamezai A., Jayaraman S., Talwar G.P. Role of adjuvants in inhibitory influence of immunization with porcine zona pellucida antigen (ZP-3) on ovarian folliculogenesis in bonnet monkeys: a morphological study // «Biology of Reproduction», 1989, V. 41. P. 665–673.
- Urbanski H. Differential roles of GnRH-I and GnRH-II neurons in the control of the primate reproductive axis // «Frontiers in endocrinology», 2012, V. 3. Article 20.
- Urnovitz H., Murphy W. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease // «Clinical microbiology reviews», 1996, V. 9, № 1. P. 72–99.
- Usonis V., Bakasenas V., Kaufhold A., Chitour K., Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children // «The Pediatric infectious disease journal», 1999, V. 18. P. 42–48.
- Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate // «News Release», 2007. URL: <http://www.drugs.com/news/vaccination-enrollment-discontinued-phase-ii-trials-merck-s-investigational-hiv-vaccine-candidate-6880.html>.
- van der Kuyl AC. HIV infection and HERV expression: a review // «Retrovirology», 2012, V. 9, № 6. URL: <http://www.retrovirology.com/content/9/1/6>
- Vazquez N., Greenwell-Wild T., Marinos N.J., Swaim W.D., Nares S., Ott D.E. et al. Human Immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation // «Journal of virology», 2005, V. 79. P. 4479–4491.
- Vázquez P., Basualdo S., Reyes-Teran G., Gudiño Rosales J.C., Soler Claudin C. Human Immunodeficiency virus type 1 in seronegative infants born to HIV-1-infected mothers // «Virology journal», 2006, V. 3, № 52. 52 p. URL: <http://www.virologyj.com/content/3/1/52>.
- Vennema H., De Groot R., Harbour D., Dalderup M., Gruffydd-Jones T., Horzinek M.C., Spaan W.J. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization // «Journal of virology», 1990, V. 64. P. 1407–1409.
- Vennema H., Poland A., Foley J., Pedersen N.C. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses // «Virology», 1998, V. 243, № 1. P. 150–157.
- Vestergaard M., Hviid A., Madsen K.M., Wohlfahrt J., Thorsen P., Schendel D., Melbye M., Olsen J. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis // «JAMA», 2004, V. 292. P. 351–357.

- Wahl S., Greenwell-Wild T., Gang P., Ma G., Orenstein J.M., Vazquez N. Viral and host cofactors facilitate HIV-1 replication in macrophages // «Journal of leukocyte biology», 2003, V. 74. P. 726–735.
- Wahl S., Greenwell-Wild T., Vazquez N. HIV accomplices and adversaries in macrophage infection // «Journal of leukocyte biology», 2006, V. 80. P. 973–983.
- Wallace M.J., Smith D.W., Broom A.K., Mackenzie J.S., Hall R.A., Shellam G.R., McMinn P.C. Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice // «The Journal of general virology», 2003, V. 84, № 7. P. 1723–1728.
- Wang S.Z., Rushlow K.E., Issel C.J. et al. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein // «Virology», 1994, V. 199. P. 247–251.
- Wang C., Tang J., Song W., Lobashevsky E., Wilson C.M., Kaslow R.A. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination // «Hepatology», 2004, V. 39, № 4. P. 978–988.
- Wang S.Z., Rushlow K.E., Issel C.J., Cook R.F., Coo S.J., Raabe M.L. et al. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein // «Virology», 1994, V. 199. P. 247–251.
- Wang Y., Si L., Luo Y., Guo X., Zhou J., Fang D. et al. Replacement of pr gene with Japanese encephalitis virus pr using reverse genetics reduces antibody-dependent enhancement of dengue virus 2 infection // «Applied microbiology and biotechnology», 2015, V. 99. P. 9685–9698.
- Wassarman P.M. Zona pellucida glycoproteins // «The Journal of biological chemistry», 2008, V. 283, № 36. P. 24285–24289.
- Wei X., Decker J.M., Hui H., Hui H., Kappes J.C., Wu X. et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1 // «Nature», 2003, V. 422, № 6929. P. 307–312.
- Willems A., Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved // «Tissue Antigens», 1998, V. 51, № 6. P. 593–604.
- Wilson A., Symons J., McDowell T., McDevitt H.O., Duff G.W. Effects of polymorphism in the tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // «Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA», 1997, V. 94, № 10. P. 3195–3199.
- Wipasa J., Xu H., Liu X., Hirunpetcharat C., Stowers A., Good M.F. Effect of Plasmodium yoelii exposure on vaccination with the 19-kilodalton carboxyl terminus of merozoite surface protein 1 and vice versa and implications for the application of a human malaria vaccine // «Infection and Immunity», 2009, V. 77, № 2. P. 817–824.
- Wyatt R., Kwong P.D., Desjardins E., Sweet R.W., Sodroski J., Hendrickson W.A. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the

- CD4 receptor and a neutralizing human antibody // «Nature», 1998, V. 393. P. 705–711.
- Xu M.H., Hadinoto V., Appanna R., Joensson K., Toh G.C., Balakrishnan T. et al. Plasmablasts generated during repeated Dengue infection are virus glycoprotein-specific and bind to multiple virus serotypes // «Journal of immunology», 2012, V. 189. P. 5877–5885.
- Xu R., Johnson A., Liggitt D. et al. Cellular and humoral immunity against vaccinia virus infection of mice // «Journal of immunology», 2004, V. 172. P. 6265–6271.
- Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., Li P.H., Lee H.H.Y. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus // «Virology journal», 2014, V. 11. 82 p. URL: <http://www.virologyj.com/content/11/1/82>.
- Yoong P. Enhancement of bacterial virulence by antibody neutralization of immune-activating toxins // «Virulence», 2010, V. 1, № 5. P. 409–413.
- Yousafzai S. Pakistan: Mullahs and Militants Keep Polio Alive. URL: <http://www.thedailybeast.com/articles/2012/12/19/pakistan-mullahs-and-militants-keep-polio-alive.html#url=/articles/2012/12/19/pakistan-mullahs-and-militants-keep-polio-alive.html>.
- Yu I.M., Zhang W., Holdaway H.A., Li L., Kostyuchenko V.A., Chipman P.R. et al. Structure of the immature dengue virus at low pH primes proteolytic maturation // «Science», 2008, V. 319, № 5871. P. 1834–1837.
- Yun N.E., Peng B.H., Bertke A.S., Borisevich V., Smith J.K., Smith J.N. et al. CD4+ T cells provide protection against acute lethal encephalitis caused by Venezuelan equine encephalitis virus // «Vaccine», 2009, V. 19, № 27. P. 4064–4073.
- Zeilfelder U., Frank O., Sparacio S., Schon U., Bosch V., Seifarth W., et al. The potential of retroviral vectors to cotransfer human endogenous retroviruses (HERVs) from human packaging cell lines // «Gene», 2007, V. 390. P. 175–179.
- Zellweger R.M., Prestwood T.R., Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease // «Cell host & microbe», 2010, V. 7. P. 128–139.
- Zhang H., Hoffmann F., He J., Xiang He., Chipepo Kankasa, Ruth Ruprech et al. Evolution of subtype C HIV-1 Env in a slowly progressing Zambian infant // «Retrovirology», 2005. URL: <http://www.retrovirology.com/content/2/1/6>.
- Zhang X., He J., Li L., Zhu X., Ke C., Ni H. et al. Serologic survey of the pandemic H1N1 2009 virus in Guangdong province, China: a cross sectional study // «PloS one», 2011, V. 6, № 8. e23034.
- Zona pellucida. [Электронный ресурс.] URL: http://ru.wikipedia.org/wiki/Zona_pellucida.
- Zwick M.B., Saphire E.O., Burton D.R. gp41: HIV's shy protein // «Nature Medicine», 2004, V. 10. P. 133–134.



СУПОТНИЦКИЙ Михаил Васильевич – микробиолог, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник. С 1979-го по 2006 г. проходил военную службу на разных должностях в научно-исследовательских учреждениях МО СССР и РФ, полковник медицинской службы запаса. Автор 4 монографий, 6 изобретений и более 150 публикаций в специальных и открытых изданиях.

В монографии «**Микроорганизмы, токсины и эпидемии**» (М., 2000, 2005) обосновывается универсальность сапронозного механизма поддержания в природе патогенных микроорганизмов, где роль первичного резервуара играют простейшие организмы. С этой точки зрения рассмотрены: феномен патогенности бактерий и вирусов; их природные резервуары; механизмы проникновения возбудителей инфекционных болезней в популяции человека. Выдвинута теория глобальных пандемических циклов и обоснованы три стратегии паразитизма микроорганизмов, вызывающих инфекционные и эпидемические процессы. В книге «**Эволюционная патология**» (М., 2009) продолжены темы, начатые в уже названной. Приведены дополнительные подтверждения универсальности сапронозного механизма поддержания в природе патогенных для человека микроорганизмов. Показано, что опасность ВИЧ/СПИД-пандемии сильно недооценена из-за непонимания её роли в тех процессах, которые не имеют отношения к медицине.

В монографии также приведены доказательства невозможности создания ВИЧ-вакцины и борьбы с ВИЧ/СПИДом с помощью вакцинации.

В «**Очерках истории чумы**» (совм. с Н.С.Супотницкой. В 2-х кн. М., 2006) рассматривается история эпидемий чумы как природно-очагового сапроноза. Приведены описания пандемий и эпидемий чумы, начиная с чумы филистимлян (1200 г. до н.э.) до вспышек чумы конца XX в. Очерчены границы ареалов, в которых возбудитель болезни может сохраняться среди простейших; описаны клиника различных форм чумы и ее динамика при масштабных эпидемиях; эволюция способов борьбы с чумой; дискуссии ученых по поводу самого феномена «чума»; подходы к разработке противочумных вакцин и попытки использовать возбудитель чумы в качестве агента биологического оружия.

В монументальной монографии «**Биологическая война**» (М., 2013) обобщена история создания биологического оружия, приведены основные признаки искусственных вспышек инфекционных болезней и генетического изменения вызвавших их возбудителей болезней; обоснована необходимость формирования нового (третьего) раздела эпидемиологии – эпидемиологии искусственных эпидемических процессов и биологических поражений как системы научных знаний, позволяющих эффективно осуществлять распознавание искусственно вызванных вспышек (эпидемий) инфекционных болезней, пораженных биологическими токсинами и нанообъектами, а также устранять их последствия.

М.В.Супотницкий подготовил к переизданию несколько книг, актуальных до сих пор, но неслаженно забытых в настоящее время: *Генрици А.А.* Воспоминания о прожитых мною холерных эпидемиях» (1885, 2002, 2007), *Де-Лазари А.Н.* Химическое оружие на фронтах Мировой войны 1914–1918 гг. (1935, 2008), *Скорородов Л.Я.* Краткий очерк истории русской медицины (1928, 2010).

В новой книге «**Слепые пятна вакцинологии**» продолжено обсуждение проблем биологической безопасности России, начатое в монографии «Биологическая война».

Михаил Васильевич Супотницкий

СЛЕПЫЕ ПЯТНА ВАКЦИНОЛОГИИ

Монография

«Утверждено к печати»:
президент НП ИД «Русская панорама»
Ю.В. Яшнев

ISBN 978-5-93165-368-6

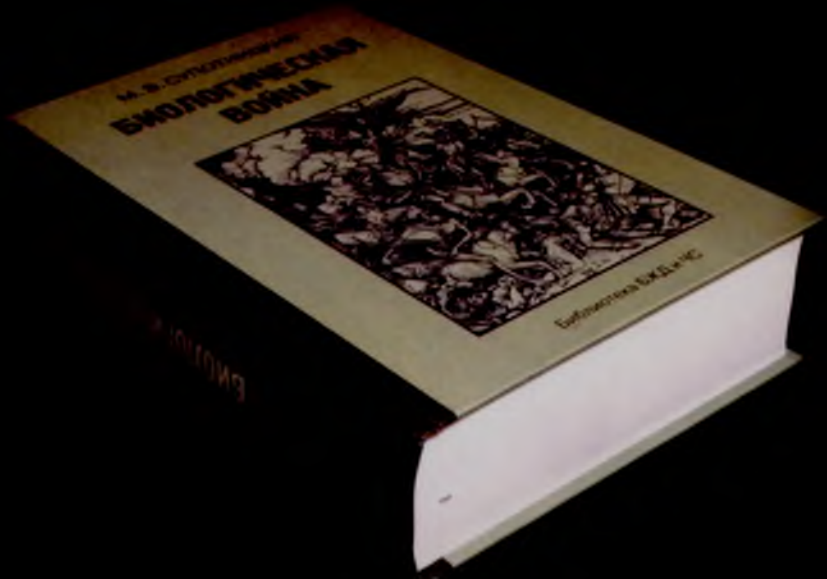


Художественное оформление: И.А.Настенко
Выпускающий редактор: И.А.Настенко
Корректор: О.Е.Пугачева

НП ИД «Русская панорама»; ООО «СПСЛ».
127254, Москва, ул. Руставели, д. 14, стр. 6,
оф. 24. Тел.: +7 (985) 928 2755; (916) 999 7716;
e-mail: in@rus-pan.ru; web: www.rus-pan.ru

Подписано в печать 24.08.2016. Бумага офсет-
ная № 1. Формат 70x100/16. Гарнитура SPSt.-
Dutch. Объем 15 п./л., 19,5 а./л. Ролевая струй-
ная печать. Тир. 500 экз. Заказ. № 3627

Отпечатано с предоставленных pdf-файлов в
АО «Первая Образцовая типография» филиал
«Чеховский Печатный Двор», 142300, Москов-
ская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1



Вышедшая в 2013 г. книга известного ученого-микробиолога Михаила Васильевича Супотницкого «Биологическая война» получила заслуженную популярность у медицинских специалистов как обоснование и энциклопедически полное введение в новый раздел эпидемиологии – «Эпидемиологии искусственных эпидемических процессов и биологических поражений».

В новой книге «Слепые пятна вакцинологии» обсуждаются «умолчания» в иммунологии эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессов, препятствующие развитию методов борьбы с инфекционными болезнями в России. Книга продолжает обсуждение проблем биологической безопасности России, начатое монографией «Биологическая война».



СЛЕПЫЕ ПЯТНА ВАКЦИНОЛОГИИ

М. В. СУПОТНИЦКИЙ

М. В. СУПОТНИЦКИЙ

СЛЕПЫЕ ПЯТНА ВАКЦИНОЛОГИИ

