

УДК 616-097:616.98

## ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ СВОЙСТВ СЫВОРОТОК ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ ИЗОЛЯТОВ ВИЧ-1 РАЗНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ

<sup>1</sup>Н.А.Бледных, <sup>1</sup>Н.В.Унагаева, <sup>1</sup>Ю.В.Никонорова, <sup>2</sup>Ф.О.Мирджамалова, <sup>2</sup>Н.Я.Черноусова, <sup>3</sup>С.Р.Саухат,  
<sup>1</sup>Н.М.Гашникова

<sup>1</sup>Государственный Научный Центр Вирологии и Биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия

<sup>2</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

## STUDY OF PROPERTIES OF SERUM NEUTRALIZING HIV-INFECTED PATIENTS WITH NON-PROGRESSORS DISEASES OF HIV ISOLATES OF DIFFERENT GENETIC VARIANTS

<sup>1</sup>N.A.Blednyh, <sup>1</sup>N.V.Unagaeva, <sup>1</sup>Y.V.Nikonorova, <sup>2</sup>F.O.Mirdzhamalova, <sup>2</sup>N.Y.Chernousova, <sup>3</sup>S.R.Sauhat,  
<sup>1</sup>N.M.Gashnikova

<sup>1</sup>State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Russia,

<sup>2</sup>Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Novosibirsk, Russia,

<sup>3</sup>Federal State Institution of Science Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Donu, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

В связи с актуальностью разработки эффективной вакцины против ВИЧ-1, возникает необходимость в поиске антител, способных блокировать генетически отличающиеся варианты этого вируса. В работе исследованы сыворотки крови от ВИЧ-инфицированных людей с не прогрессирующей формой заболевания. Для выявления нейтрализующих ВИЧ-1 антител в клинических образцах сыворотки использовали панель инфекционных изолятов ВИЧ-1, охарактеризованных по генетическим и биологическим характеристикам, выделенных от недавно инфицированных ВИЧ-позитивных пациентов. Изучение вируснейтрализующих свойств в реакции между гомо- и гетерологичными парами сыворотка-изолят ВИЧ-1 выявила более слабое подавление изолятов рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1 сывороткой лиц, инфицированных субтипом А ВИЧ-1, тогда как сыворотки от лиц, инфицированных вирусом CRF63\_02A1, подавляли большинство изучаемых нами изолятов, включая гомологичные изоляты ВИЧ-1.

**Ключевые слова:** ВИЧ-1, методы оценки вируснейтрализации, широко нейтрализующие антитела.

In connection with the existing problems in developing a vaccine, which causes time between antibodies against various strains of HIV-1, there is need to develop methods to assess virus neutralization, as well as search for broadly neutralizing antibodies capable of blocking various HIV-1 strains. We investigated the serum of HIV-infected people with non-progressive form of the disease. In our work we used serum subtype A and CRF63\_02A1, and the panel of infectious HIV-1 isolates isolated from recently infected patients different genetic and biological characteristics. Reactions were carried out neutralization between homo- and heterologous pairs serum HIV-1 isolate. Analysis showed weaker suppression isolates CRF63\_02A1 recombinant form of HIV-1, while sera from individuals infected CRF63\_02A1, the vast majority of the studied isolates us, including the homologous HIV-1 isolates.

**Key words:** HIV-1, methods to assess virus neutralization, broadly neutralizing antibodies.

**Введение.** Несмотря на более чем три десятилетия исследований, вакцин против ВИЧ-1 пока создать не удалось. Во время ВИЧ-инфекции у больных развиваются различные уровни иммунного ответа и регистрируется широкий спектр антител [1]. Перекрестно

реагирующие нейтрализующие антитела (антитела, способные нейтрализовать различные генетические варианты ВИЧ-1) появляются примерно у 20% ВИЧ-инфицированных лиц [2]. Характер вируснейтрализующего ответа иммунной системы против

ВИЧ-1 становится очевидным в среднем после 2,5 лет с момента инфицирования. Если широко нейтрализующие ВИЧ антитела в организме человека не развиваются в течение первых 2–3 лет после инфицирования, как правило, этого не происходит и в дальнейшем [3]. В некоторых случаях сыворотки ВИЧ-инфицированных пациентов содержат в высоком титре антитела, способные нейтрализовать разнообразные штаммы ВИЧ-1, но выявление антител, которые обеспечивают специфику широкой нейтрализации вируса, остается сложной задачей [1]. Изучение особенностей широко нейтрализующих сывороток против ВИЧ-1 является трудным, но ключевым процессом для освещения механизмов патогенеза ВИЧ, и одним из путей, ведущих к разработке эффективной вакцины против ВИЧ [4]. В связи с этим возникает необходимость в исследовании и оценке потенциала вируснейтрализующих свойств

трализирующих ВИЧ антител, отработан метод оценки вируснейтрализации. Данная модель считается наиболее адекватной для изучения способности антител нейтрализовать ВИЧ-1, так как она максимально приближена к реальным условиям развития ВИЧ-инфекции в организме человека.

**Целью настоящей работы** являлось изучение развития иммунного ответа, вызванного ВИЧ-инфекцией, у пациентов с не прогрессирующей формой заболевания и исследование особенностей появляющихся в организме нейтрализующих ВИЧ-1 антител.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовались первичные изоляты ВИЧ-1, выделенные от инфицированных ВИЧ пациентов на смешанной культуре мононуклеаров периферической крови (МПК) здоровых доноров. Для каждого вирусного изолята определены основные характеристики, подтверждающие соответствие критериям

Таблица 1

**Генетические и биологические характеристики изолятов ВИЧ-1, использованных для исследования вируснейтрализующих свойств сывороток**

№ вирусного изолята	Субтип ВИЧ-1	Синцитиобразование на МПК	Цитопатический эффект на МПК	Тропность	ID50	Максимальный уровень р24 в супернатанте (нг/мл)
И1	A	NSI	+	CCR5	9377	132,5
И2	A	SI	++	CCR5	7832	187,5
И3	A	NSI	+	CCR5	7944	162,3
И4	A	SI+++	++	CCR5	8333	120,5
И5	A	SI++	++	CCR5	256	21,2
И6	A	SI++	+++	CCR5	389 568	1078
И7	63_02A1	NSI	++	CCR5	66 958	67
И8	63_02A1	SI+	++	CXCR4	198 563	584,9
И9	63_02A1	NSI	+	CCR5	237 731	538
И10	63_02A1	NSI	+	CCR5	378 500	373,5
И11	63_02A1	NSI	+	CCR5	158 110	639
И12	63_02A1	SI	++	CCR5	116 784	248,9
И13	B	SI++	+	CXCR4	62 946	59,2
И14	B	SI+	++	CCR5	5720	78
И15	B	SI++	++	CCR5	28 657	102,5
И16	B	NSI	++	CCR5	18 640	37,4

антител, появляющихся в организме у пациентов с не прогрессирующей ВИЧ-инфекцией. Выявление и изучение антител, которые обеспечивают широкую нейтрализацию ВИЧ, может привести к выявлению эпитопов, необходимых для дизайна иммуногена, для разработки профилактических и терапевтических вакцин против ВИЧ-инфекции [5].

В отделе ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» создана коллекция инфекционных изолятов ВИЧ-1, на её основе разработана панель изолятов ВИЧ-1 и контрольных сывороток для изучения свойств ней-

использования изолята ВИЧ в реакции вируснейтрализации. Соответствие генетических характеристик изолятов ВИЧ перед их депонированием проверяли определением нуклеотидной последовательности фрагментов участков генов *pol* и *env* ВИЧ-1. Для каждого образца первичного изолята ВИЧ определена 50% инфекционная доза (ТСID<sub>50</sub>), таблица 1.

При постановке реакции вируснейтрализации использовали отрицательные и положительные контрольные сыворотки крови, входящие в состав панели для оценки вируснейтрализующих свойств антител.

В качестве положительного контроля использовали сыворотку от ВИЧ-положительного асимптоматичного пациента с известным титром нейтрализации. Положительные сыворотки были отобраны ранее при скрининге пациентов, инфицированных ВИЧ более четырех лет, не принимавших антиретровирусной терапии, у которых не было выявлено прогрессирование ВИЧ-инфекции (табл. 2), сыворотки были исследованы в реакции вируснейтрализации по отношению к изолятам субтипов А, В и CRF63\_02A1 ВИЧ-1.

с репродукцией вируса в лунках в присутствии только культуральной среды или в среде с серонегативной сывороткой.

**Учет и представление результатов.** Количество вирусного белка р24 в культуральной жидкости определяли путем проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Регистрацию результатов ИФА проводили в соответствии с протоколом, предлагаемым производителями коммерческой тест-системы ИФА «ВИЧ-1 р24-антиген — ИФА-БЕСТ», предназначенной для количественного определения белка р24 ВИЧ-1.

Таблица 2

**Клинико-эпидемиологические данные пациентов-доноров сывороток, исследованных в экспериментах по оценке вируснейтрализующих свойств**

№ Сыворотки	Путь инфицирования	Вирусная нагрузка, копий/мл	Давность выявления ВИЧ-инфекции	Количество CD4 клеток/мкл	Субтип ВИЧ-1 в сыворотке
С1	Парентеральный	—	Более 6 лет	456	63_02A1
С4	Половой	$5 \times 10^3$	Более 15 лет	459	А
С5	Половой	—	Более 6 лет	425	63_02A1
С8	Половой	<20	Более 8 лет	1066	А
С10	Парентеральный	—	Более 5 лет	525	63_02A1
С26	Половой	$1,9 \times 10^4$	Более 10 лет	515	А
С28	Парентеральный	$2 \times 10^3$	Более 5 лет	409	63_02A1
С34	Парентеральный	$1,9 \times 10^4$	Более 6 лет	396	63_02A1
С36	Парентеральный	$1,2 \times 10^3$	Более 8 лет	355	А
С37	Парентеральный	$1,1 \times 10^3$	Более 7 лет	740	А
С38	Половой	<100	Более 4 лет	816	63_02A1

В качестве негативного контроля сыворотки использовали сыворотки крови от здоровых доноров. Сыворотки крови расфасованы в криопробирки, хранились при  $-70^\circ \text{C}$ .

Для изоляции ВИЧ и проведения реакции вируснейтрализации использовали МПК, полученные не менее, чем от двух здоровых доноров. Для постановки реакции вируснейтрализации были взяты МПК, ранее протестированные в экспериментах по изоляции ВИЧ-1. Выделенные клетки криоконсервировали с концентрацией не менее  $5 \times 10^6$  кл/мл. Постановка реакции вируснейтрализации в 96-луночном планшете осуществлялась в соответствии с разработанными и утвержденными стандартными операционными процедурами.

Используемый в работе метод постановки реакции вируснейтрализации ориентирован на оценку титра нейтрализующих антител в сыворотке крови при использовании фиксированного количества вируса ( $10-50 \text{ ID}_{50}$ ). Титр нейтрализующих антител определяли при 50% и 90% уровне ингибирования вирусной репродукции, определенной по концентрации вирусного белка р24 в лунках в присутствии вируса и исследуемой сыворотки при сравнении

Степень ингибирования репродукции вирусного белка р24 считали по формуле:

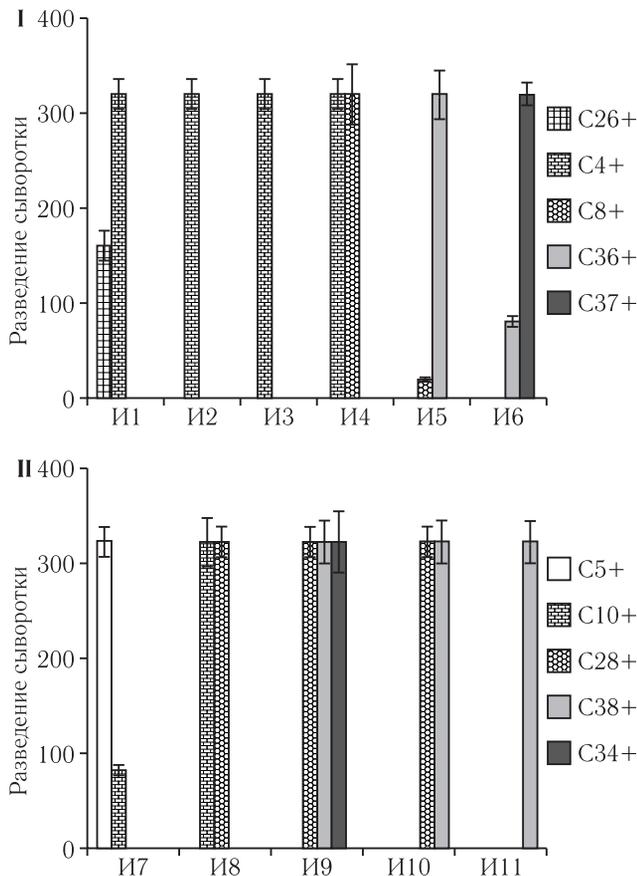
$$\% \text{ ингибирования} = 100 - (P_x - P_o) / (P - P_o) \times 100,$$

где  $P_x$  — концентрация белка р24 в присутствии исследуемой сыворотки (клетки + вирус + исследуемая сыворотка),  $P_o$  — концентрация р24 в контроле отмывки фона,  $P$  — концентрация р24 в лунках контроля вируса (клетки + вирус + отрицательная сыворотка или клетки+вирус). В каждом случае учитывали значения средних величин трех параллельных повторов эксперимента.

Обратная величина наибольшего разведения сыворотки, ингибирующего размножение вируса в сравнении с негативным контролем на 50% или на 90%, считается титром нейтрализующих антител исследуемой сыворотки (при 50% или 90% ингибировании ВИЧ).

**Результаты.** Работа по исследованию вируснейтрализующих свойств сывороток, полученных от пациентов с не прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, проводилась с актуальными для России изолятами ВИЧ-1 субтипов А, В и CRF63\_02A1, отличающимися по биологическим и генетическим характеристикам.

Протестированные образцы сывороток крови были разделены на три группы: «сильные» (с высокой нейтрализующей способностью, титр нейтрализующих антител в сыворотке при 90% ингибирования ВИЧ превышает  $1/160$ ), «средние» (с титром антител  $1/40$ – $1/80$ ) и «слабые» (с титром антител  $1/20$ ).



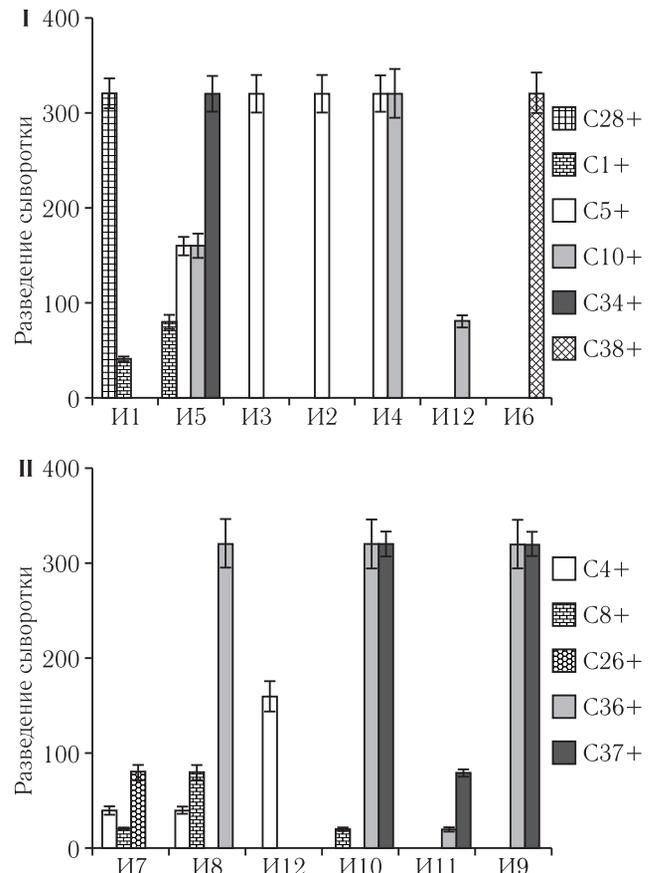
**Рис. 1.** Сравнение вируснейтрализующих характеристик сывороток при гомологичной вируснейтрализации для субтипа А (I) и рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1 (II). По оси абсцисс регистрируется кратность разведения сыворотки. Столбики разного окраса соответствуют сывороткам, полученным от разных ВИЧ-инфицированных пациентов. С — исследованные сыворотки, И — исследованные изоляты ВИЧ-1.

Реакции вируснейтрализации проводили между гомо- и гетерологичными парами сыворотка-изолят ВИЧ-1. При гомологичной нейтрализации испытываемые 5 сывороток крови от пациентов, инфицированных субтипом А ВИЧ-1, на группе из 6 изолятов ВИЧ-1 субтипа А в восьми случаях показали высокое подавление ВИЧ-1 (титр разведения  $1/160$ – $1/320$ ), по одному случаю — среднее ( $1/80$ ) и слабое ( $1/20$ ) подавление вирусной репродукции.

Сыворотки, полученные от лиц, инфицированных CRF63\_02A1 ВИЧ-1, на группе из 5 изолятов ВИЧ этого же генетического варианта, в девяти случаях также показали высокий уровень подавления

ВИЧ-1 (титр разведения  $1/160$ – $1/320$ ) и в одном случае наблюдалось среднее подавление ВИЧ (титр разведения  $1/80$ ), (рис. 1).

Анализ вируснейтрализующих свойств сывороток крови при гетерологичной нейтрализации ВИЧ (изолят ВИЧ-1 и тестируемая сыворотка — разных генетических вариантов вируса) выявил некоторые закономерности. Сыворотки крови от лиц, инфицированных CRF63\_02A1 ВИЧ-1, на группе из 7 изолятов субтипа А ВИЧ-1 в девяти случаях проявили

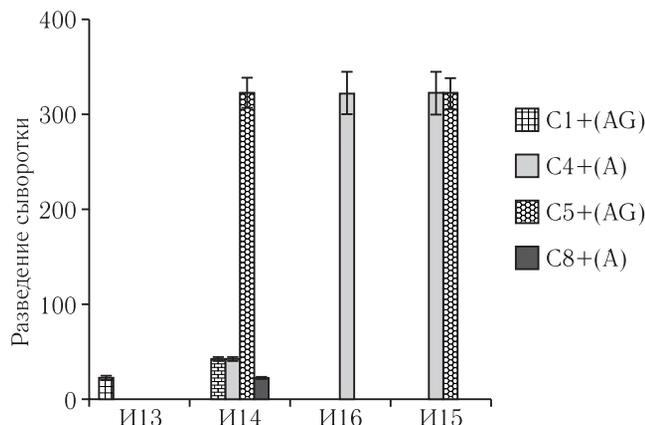


**Рис. 2.** Сравнение вируснейтрализующих характеристик сывороток при гетерологичной вируснейтрализации для рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1 (I) и субтипа А (II). По оси абсцисс регистрируется кратность разведения сыворотки. Столбики разного окраса соответствуют сывороткам, полученным от разных ВИЧ-инфицированных пациентов. С — исследованные сыворотки, И — исследованные вирусные изоляты.

высокую степень нейтрализации (титр выше  $1/160$ – $1/320$ ), в трех — среднюю (титр разведения сыворотки  $1/40$ – $1/80$ ). При этом сыворотки от пациентов, инфицированных субтипом А, были способны в меньшей степени подавлять репродукцию изолятов новой рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1, так на группе из 6 изолятов CRF63\_02A1 ВИЧ-1 в шести случаях проявили сильное подавление, в пяти среднее и в трех низкое (рис. 2).

В отношении изолятов субтипа В ВИЧ-1 сыворотки, полученные от лиц, инфицированных субтипом А и CRF63\_02A1 ВИЧ-1, не показали различий в нейтрализации.

Сыворотки субтипа А на группе из четырёх изолятов субтипа В в двух случаях показали высокий уровень нейтрализации ( $1/320$ ), а с другими изолятами — средний и низкий ( $1/40$ – $1/20$ ); аналогичная ситуация наблюдалась с сыворотками CRF63\_02A1 ВИЧ-1 (рис. 3).



**Рис. 3.** Сравнение вируснейтрализующих свойств сывороток для субтипа А и рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1 на изолятах субтипа В ВИЧ-1. По оси абсцисс регистрируется кратность разведения сыворотки. Столбики разного окраса соответствуют сывороткам, полученным от разных ВИЧ-инфицированных пациентов. С — исследованные сыворотки, И — исследованные вирусные изоляты.

**Обсуждение результатов.** Суммируя результаты, можно отметить, что выявлена некоторая зависимость между силой, универсальностью сыворотки по способности нейтрализовать отличающиеся варианты ВИЧ-1 и геновариантом вируса, вызвавшим заболевание. Первичные изоляты отличающихся геновариантов ВИЧ-1 проявляют различную чувствительность к нейтрализующим антителам, выявляемым в сыворотках крови ВИЧ-инфицированных пациентов-непрогрессоров. Некоторые первичные изоляты ВИЧ-1 обладают высокой устойчивостью к нейтрализации. В то же время сыворотки крови, полученные от лиц, инфицированных одним геновариантом ВИЧ-1, легко нейтрализуют изоляты другого генетического варианта вируса. Можно отметить, что при гомологичной нейтрализации (ВИЧ-1 и тестируемая сыворотка — одного геноварианта ВИЧ-1) проявляются более высокие показатели вируснейтрализующих характеристик сывороток. Анализ результатов выявил более слабое подавление изолятов рекомбинантной формы CRF63\_02A1 ВИЧ-1, в то же время сыворотки

от лиц, инфицированных CRF63\_02A1, подавляли большинство изучаемых нами изолятов, включая гомологичные изоляты ВИЧ-1, ранее определенные, как наиболее устойчивые к нейтрализации. Таким образом, сыворотки, полученные от лиц, инфицированных CRF63\_02A1 ВИЧ-1, показали большую широту и силу нейтрализации, по сравнению с сыворотками крови субтипа А.

CRF63\_02A1 появился в результате рекомбинации двух вирусных вариантов ВИЧ-1 (среднеазиатского варианта CRF02\_AG и российского субтипа А ВИЧ-1), соответственно, можно провести сравнение с аналогичными исследованиями, проведенными для CRF02\_AG ВИЧ-1. R.J.Abraham с соавторами продемонстрировали в своей работе значительную специфичность нейтрализации для группы образцов сывороток, полученных от CRF02\_AG-инфицированных лиц. Данными исследователями показано, что вирусы CRF02\_AG более чувствительны к сывороткам крови лиц, инфицированных CRF02\_AG ВИЧ-1, чем к сывороткам лиц, инфицированных субтипами А, В, С или G. CRF02\_AG ВИЧ-1 занимают лидирующие позиции среди самых устойчивых вирусов в отношении нейтрализации [6]. В работе R.Andrabi по исследованию перекрестной нейтрализации анти-V3 моноклональных антител, полученных от лиц, инфицированных ВИЧ-1 субтипа С и CRF02\_AG ВИЧ-1 показано, что последовательность области V3-петли CRF02\_AG обладает большей иммуногенностью по сравнению с V3-петлей субтипа С [7]. Проведенные нами исследования по изучению нейтрализующей способности сывороток ВИЧ-инфицированных пациентов коррелируют с приведенными выше результатами. Необходимо отметить, что в нашей работе не проводилось определение эффективного титра нейтрализации для сывороток, а выполнялось стандартизованное исследование сывороток крови с фиксированной кратностью их разведения. Такая работа позволила дать общую оценку широты и силы вируснейтрализующих свойств образцов сыворотки и отобрать клинический материал для более углубленных исследований.

**Заключение.** Исследования последних лет показали, что в организме некоторых ВИЧ-инфицированных лиц появляются широконейтрализующие антитела, эффективные в отношении различных субтипов ВИЧ, тогда как большинство кандидатных вакцин стимулируют в организме человека выработку антител, направленных только против определенных субтипов ВИЧ-1, чувствительных к нейтрализации [8].

Для анализа сывороток крови на наличие в них широконейтрализующих ВИЧ-1 антител рекомендуется применять многоуровневый подход, что включа-

ет в себя использование ВИЧ-1 различной чувствительности к нейтрализации, причем как гомо- так и гетерологичные вирусы, с учетом генетического варианта ВИЧ-1, выделяемого у пациента-донора сыворотки. В совокупности такие исследования показывают, что лучшим способом для выявления антител, обладающих широким и мощным ответом против первичных изолятов ВИЧ-1, является использование панели гетерологичных штаммов ВИЧ-1 с умеренно стойким профилем чувствительности в отношении различных антител, содержащихся в сыворотке крови [9]. Дальнейшая классификация изолятов ВИЧ-1 на подгруппы по чувствительности к нейтрализующим антителам может выявить шаблоны нейтрализации, которые могли бы обеспечить более глубокое понимание особенностей иммунного ответа на ВИЧ, на отличающиеся у разных геновариантов ВИЧ иммуногенные эпитопы [10].

Данные, полученные нами в работе, позволяют предполагать наличие в ряде исследуемых сывороток широконейтрализующих антител (4+, 5+, 10+, 28+, 37+, 38+). Представленные сыворотки способны с более высоким титром связывать изоляты ВИЧ-1 разных генетических вариантов.

Вирусные изоляты CRF63\_02A1 ВИЧ-1 проявляют высокую устойчивость к нейтрализации, что позволяет их использовать в исследованиях на противовирусное действие новых препаратов против ВИЧ-1 и для оценки кандидатных вакцин [6].

Антигенная структура CRF63\_02A1 представляет большой интерес, так как антитела проявляют более широкий спектр активности в отношении всех исследуемых нами вариантов ВИЧ-1.

Понимание механизма перекрестной нейтрализации и появления в организме людей широконейтрализующих антител в ответ на инфицирование опре-

деленными геновариантами ВИЧ-1 поможет получить информацию, которая имеет решающее значение для создания эффективного иммуногена [8]. Кроме того, первые эксперименты по применению недавно открытых широконейтрализующих ВИЧ-1 антител для терапии ВИЧ-инфекции дают положительный прогноз. Показано, что эти антитела могут не только полностью блокировать репликацию ВИЧ в CD4+ Т-клетках инфицированных людей, получающих антиретровирусную терапию, но и могут способствовать удалению резервуаров ВИЧ из организма человека [11]. Что касается пассивной иммунотерапии с использованием широконейтрализующих антител — такие схемы позволяют контролировать репродукцию ВИЧ при отсутствии антиретровирусной терапии. Этот способ лечения имеет преимущества перед антиретровирусными препаратами в связи со снижением накопления токсичности на протяжении курса лечения и ряда других сложностей для пациентов, связанных со схемами лечения и толерантностью [12–16].

Учитывая первые результаты, полученные при изучении вируснейтрализующих свойств сывороток среди популяции лиц, инфицированных основными российскими геновариантами — доминирующим на большинстве территорий субтипом А ВИЧ-1 и новой рекомбинантной формой CRF63\_02A1, стремительно распространяющейся во всех регионах Сибири, дальнейшие исследования иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции, вызванной CRF63\_02A1, представляются крайне перспективными как для поиска новых эффективных в отношении подавления репликации ВИЧ-1 антител, так и для разработки усовершенствованных иммуногенов — компонентов вакцины, актуальной против распространяющихся в России генетических вариантов ВИЧ-1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Li Y., Svehla K., Louder M.K. Analysis of Neutralization Specificities in Polyclonal Sera Derived from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Individuals // *J. Virol.*, — Jan. 2009. — Vol. 83. — P. 1045–1059.
2. Liao H., Lynch R., Zhou T., Gao F., Alam S.M., Boyd S.D., Fire A.Z., Roskin K.M., Schramm C.A., Zhang Z. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus // *Nature*. — Apr. 2013. — P. 469–476.
3. Mikell I., Sather D.N., Kalams S.A., Altfeld M., Alter G., Stamatatos L. Characteristics of the Earliest Cross-Neutralizing Antibody Response to HIV-1 // *PLoS Pathog.* — Jan. 2011. — Vol. 7. — P. 1–15.
4. Walker L. M., Phogat S.K., Chan-Hui P.Y. Broad and Potent Neutralizing Antibodies from an African Donor Reveal a New HIV-1 Vaccine Target // *Science*. — Oct. 2009. — Vol. 326. — P. 285–288.
5. Walker L. M., Huber M., Doores K.J. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies // *Nature*. — Sept. 2011. — Vol. 477. — P. 466–470.
6. Abraham R.J., Abrahams F., Tongo M. Refined Identification of Neutralization-Resistant HIV-1 CRF02\_AG Viruses // *J. of Virol.* — July 2012. — Vol. 86. — P. 7699–7703.
7. Andrabi R., Williams C., Wang X-H. Cross-neutralizing activity of human anti-V3 monoclonal antibodies derived from non-B clade HIV-1 infected individuals // *J. of Virol.* — May 2013. — Vol. 439. — P. 81–88.

8. *Doria-Rose N.A., Klein R.M., Manion M.M.* Frequency and Phenotype of Human Immunodeficiency Virus Envelope-Specific B Cells from Patients with Broadly Cross-Neutralizing Antibodies // *J. Virol.*, — Jan. 2009. — Vol. 83. — P. 188–199.
9. *Melissa D. Simek M.D., Rida W., Priddy F.H., Pham P., Carrow E., Laufer D.S., Lehrman J.K.* Human Immunodeficiency Virus Type 1 Elite Neutralizers: Individuals with Broad and Potent Neutralizing Activity Identified by Using a High-Throughput Neutralization Assay together with an Analytical Selection Algorithm // *J. Virol.* — July 2009. — Vol. 83. — P. 7337–7348.
10. *Seaman M. S., Janes H., Hawkins N.* Tiered Categorization of a Diverse Panel of HIV-1 Env Pseudoviruses for Assessment of Neutralizing Antibodies // *J. Virol.* — Feb. 2010. — Vol. 84. — P. 1439–1452.
11. *Chun T.W., Mirray D., Justement J.S. Blazkova J., Claire W. Hallahan D.* Broadly neutralizing antibodies suppress HIV in the persistent viral reservoir // *PNAS* — July 2014. — Vol. 111. — P. 1073–1079.
12. *Gils M.J., Sanders R.W.* In vivo protection by broadly neutralizing HIV antibodies // *Trends in Microbiology*, Oct. 2014. — Vol. 22. — P. 550–551.
13. *Chaillon A., Braibant M., Hue S. et al.* Human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1) Continues to Evolve in Presence of Broadly Neutralizing Antibodies More than Ten Years after Infection // *PLoS*. — Aug. 2012. — Vol. 7. — P. 1–13.
14. *Гашикова Н.М., Сафронов П.Ф., Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Лаптева Т.А., Богачев В.В.* Изучение свойств изолятов CRF02\_AG ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — № 3. — С. 38–43.
15. *Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M.* Genetic characterization of HIV-1 strains recombinant form AG circulating in Siberia, Russia // *Archives of Virol.* — Aug. 2012. — Vol. 157. — P. 2335–2341.
16. *Peeters M., Liegeois F., Torimiro N., Bourgeois A., Mpoudi E.* Characterization of a Highly Replicative Intergroup M/O Human Immunodeficiency Virus Type 1 Recombinant Isolated from a Cameroonian Patient // *J. of Virol.* — Sept. 1999. — Vol. 73. — P. 7368–7375.

*Статья поступила 25.11.2014 г.*

*Контактная информация: Гашикова Наталья Матвеевна, e-mail: ngash@ngs.ru*

**Коллектив авторов:**

*Бледных Наталья Анатольевна* — стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», (383) 363-48-40, e-mail:

*blednyh\_na@vector.nsc.ru;*

*Унагаева Наталья Владимировна* — м.н.с отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», (383) 363-48-40, e-mail: unagaeva\_nv@vector.nsc.ru;

*Никонорова Юлия Владимировна* — младший научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», (383) 363-48-40, e-mail: nikonoro-  
va\_yuv@vector.nsc.ru;

*Черноусова Наиля Якубовна* — главный врач ГБУЗ НСО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,  
(383) 336-75-10, e-mail: topnsk@mail.ru;

*Мирджамалова Феруза Одилжоновна* — врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболе-  
ваниями», (383) 336-72-74, e-mail: figa2709dobs@mail.ru;

*Сергей Рафаилович Саухат* — к.м.н., руководитель Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболе-  
ваниями ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону,  
(863) 234-89-97, e-mail: sauhat@yandex.ru;

*Гашикова Наталья Матвеевна* — к.б.н., заведующая отделом ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», (383) 363-48-40,  
e-mail: ngash@vector.nsc.ru.

**ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:**

ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — **42178**  
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — **57990**