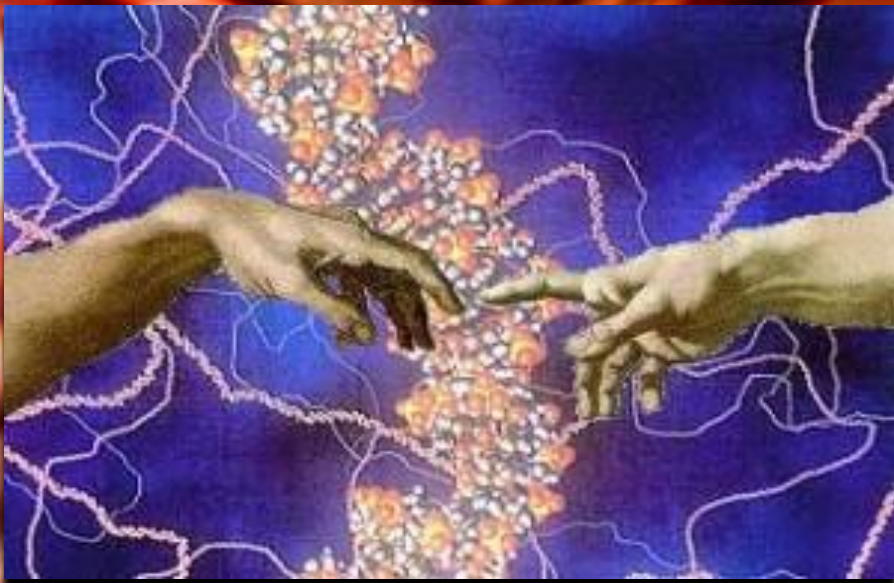




Эволюция инфекционного процесса в эпоху инновационных технологий в медицине

Людмила

Шостакович-Корецкая. 2013

План лекции



История

Достижения

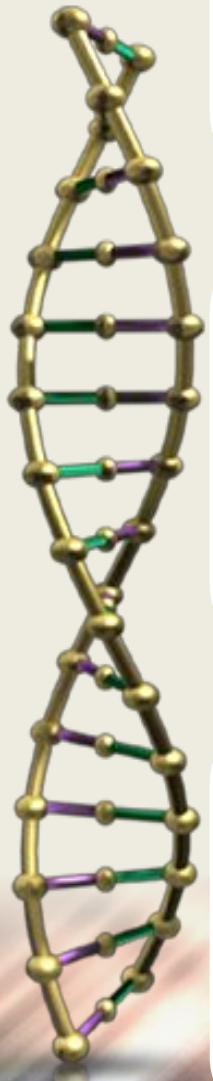
Перспективы



86 лет кафедры инфекционных болезней в истории и современном развитии медицины и науки



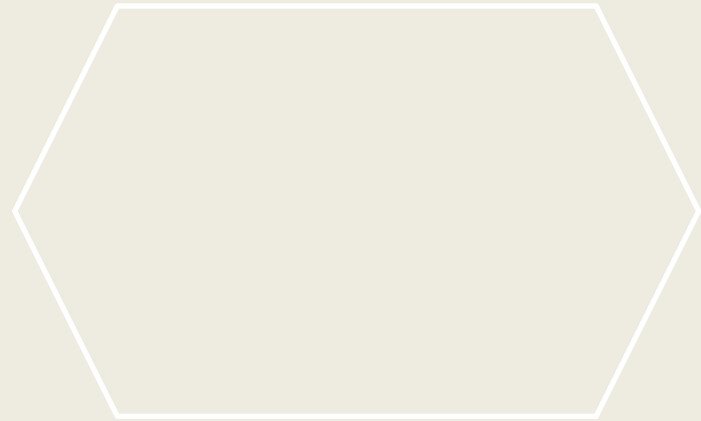
- История кафедры инфекционных болезней Днепропетровской медицинской академии начинается с 1927 г., когда в Днепропетровском медицинском институте (основанном в 1916 году) на базе городской инфекционной больницы профессором Марией Балтазаровной Станишевской было начато преподавание инфекционных болезней, как отдельной дисциплины



История инфекционной
службы начинается с
1908 года - открытия на
улице Канатной г.
Екатеринослава
холерного барака во
время эпидемии
холеры

Первая заведующая
кафедрой М.Б.
Станишевская сделала
значительный вклад в
учение о патогенезе
инфекционных
болезней.

С 1937 г. кафедру
инфекционных болезней
возглавила ученица М.Б.
Станишевской- Евгения
Георгиевна Попкова,
блестящий педагог,
ученый



Завідуючи кафедри інфекційних хвороб



проф. М.Б. Станішевська
(1927 - 1937 рр.)



проф. І.І. Левін
(1948-1950 рр.)



проф. Є.Г. Полкова
(1937-1948 рр.)

Кафедра інфекційних хвороб

проф. І.І. Левін
(1952-1957 рр.)

проф. І.І. Левін
(1950-1952 рр.)

Кафедра дитячих інфекційних хвороб

проф. Є.Г. Полкова
(1952-1956 рр.)



проф. А.І. Трипольська
(1957 - 1978 рр.)



доц. Г.В. Левіна
(1956-1968 рр.)



доц. І.В. Штирьов
(1968 - 1979 рр.)



С. Суременко
2008 рр.)



проф. В.І. Бичкова
(1978 - 1988 рр.)



проф. Н.В. Беляєва
(1979 - 1994 рр.)



проф. Л.Р. Шостакович-Корецька
(1994-2008 рр.)



Коллектив
кафедры
инфекционны
х болезней
ДМА сегодня



- Сурененко Николай Степанович
- КМН, доцент
- С 1988 по 2008 возглавлял кафедру Инфекционных болезней ДМА



Мавруте
нков

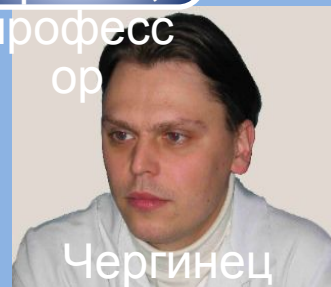
Виктор
Владим
ирович,
професс
ор



- Дядик Виктор Петрович
Доцент кафедры
инфекционных
болезней ДМА



Легеза
Константин
Николаевич
Доцент
кафедры
инфекционн
ых
болезней
ДМА



Артем
Валерьевич
Доцент
кафедры
инфекционных
болезней ДМА

Инфекции в современном мире



- Ежегодно в Украине от инфекционных болезней умирают 300-350 детей
- 25% смертности в мире связаны с инфекционными и паразитарными болезнями
- С учетом роли инфекции в «неинфекционных» заболеваниях – 35%

Исторические вехи инфектологии



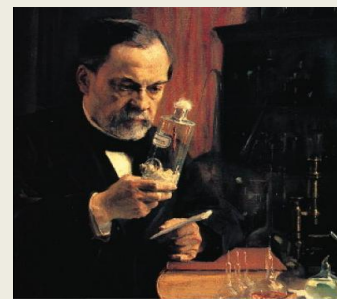
- XVII – XIX
- Изобретение
- Микроскопа и открытие микромира, иммунитета



Левенгук

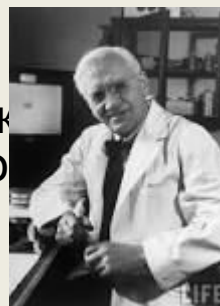


Пастер



Мечников

- XX -создание эффективных антибактериальных препаратов
- Молекулярно-генетические исследования



Флеминг

- XIX-XX
- Разработка методов Вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных
- Заболеваний

Ермольева

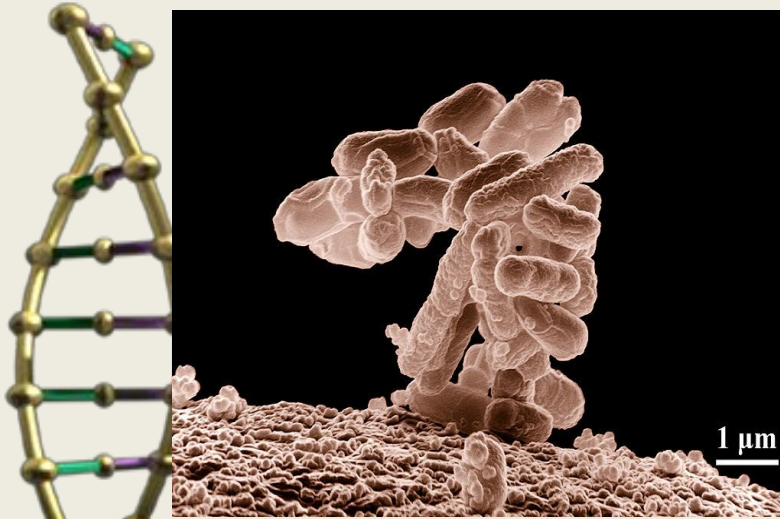


Дженне



Солк

Развитие биохимии и молекулярной биологии во второй половине XX века



- Генноинженерная линии бактерии *Escherichia coli* — инструмент современной биотехнологии и многих других областей биология

Расшифровка генетического кода (James Watson, Maurice Wilkins, Har Gobind Khorana, and Rosalind Franklin) - в конце 1960-х годов).

Методы молекулярной биологии быстро распространялись в другие дисциплины, расширяя возможности исследований на молекулярном уровне:

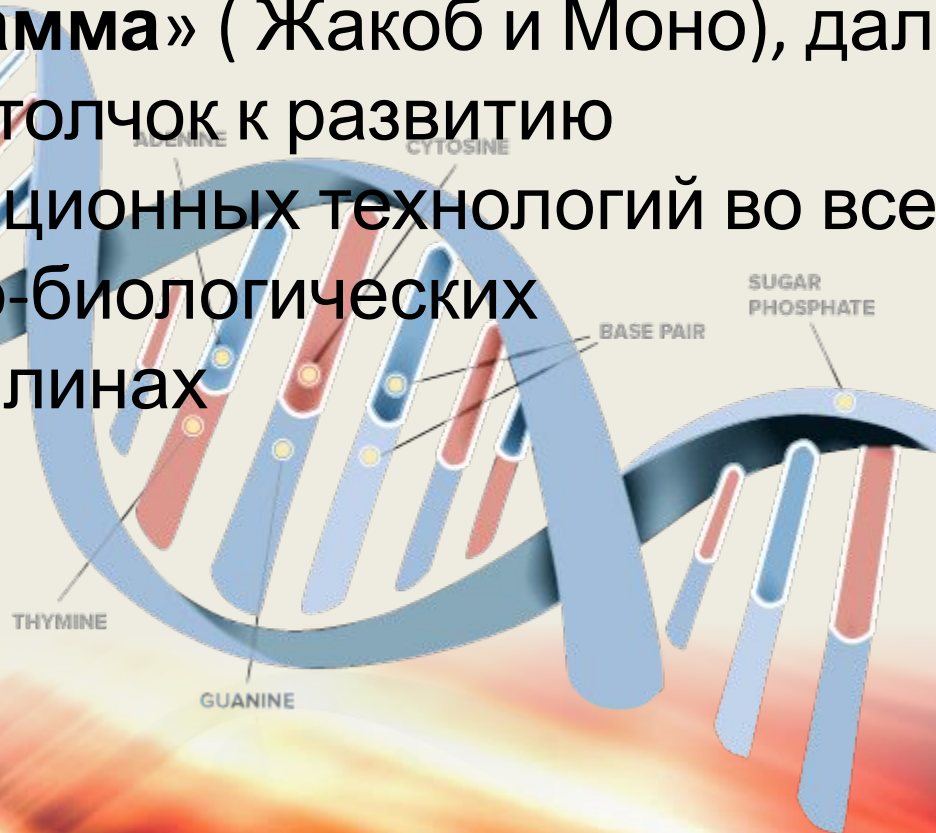
Генетики, иммунологии, эмбриологии и нейробиологии.

Штатив амплификатора, для ПЦР



Генетический код, генетическая программа

Идеи «Генетический код»(Francis Crick 1953 – 1966) и «**Генетическая программа**» (Жакоб и Моно), дали новый толчок к развитию инновационных технологий во всех медико-биологических дисциплинах



Успехи в борьбе с инфекциями



- Ликвидация оспы, эпидемий чумы, холеры, брюшного и сыпного тифов



Снижение летальности от инфекционных болезней: 10, более раз

- Успехи в борьбе с полиомиелитом

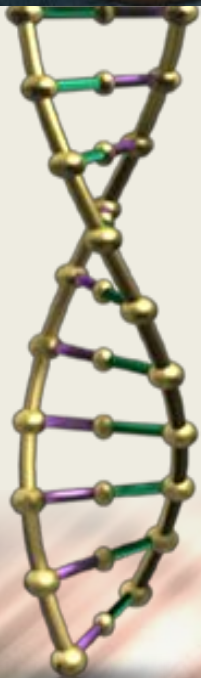


Значительное снижение заболеваемости дифтерией, корью, краснухой, коклюшем, эпидемическим паротитом и др.

В XX веке за работы в области инфекционной патологии были присуждены 23 Нобелевские премии



- За 40 лет - 9 премий за открытия в вирусологии и 6 премий за открытия в иммунологии
- 2005г. - «За работы по изучению влияния *Helicobacter pylori* на возникновение гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки» ;
- 2008 г. - «За открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки» ;
«За открытие вируса иммунодефицита человека»
- Открытие нового класса возбудителей инфекционных болезней - прионов а также некультивируемых форм бактерий



Инфекции уходят и приходят вновь



Рефреном в романе проходит мысль о том, что даже когда эпидемия позади- угроза постоянно существует, так как микробы чумы никогда не умирают и ждут своего часа, чтобы вновь прийти на улицы счастливого города

- Считая, что детские инфекции ликвидированы:

в 1970-80-е годы был расширен список противопоказаний к прививкам против дифтерии.

- **Расплата** : в начале 90-х годов Украина и страны СНГ пережили беспрецедентную эпидемию дифтерии
- — **100 тысяч заболевших и 5 тысяч умерших**

инфекционные болезни как в прошлом, так и настоящем уносят жизни миллионов людей, среди которых много выдающихся личностей

□ Балерина Истомина – умерла от холеры



□ Моцарт- умер от лихорадки, сопровождающейся
милиарной сыпью



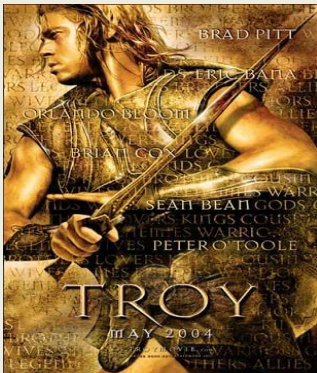
□ Император всероссийский
Петр II умер от оспы.

Александр I скончался от
тифа



А также.....

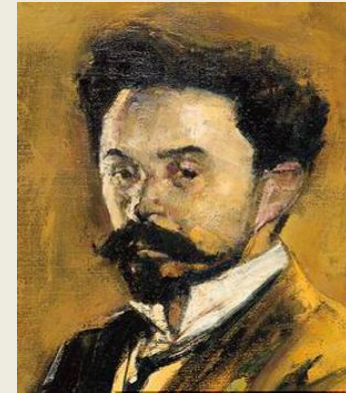
- А.Македонский - Лихорадка Западного Нила



П.И.Чайковский-
умер от холеры

- Умерли от
бактериального
эндокардита

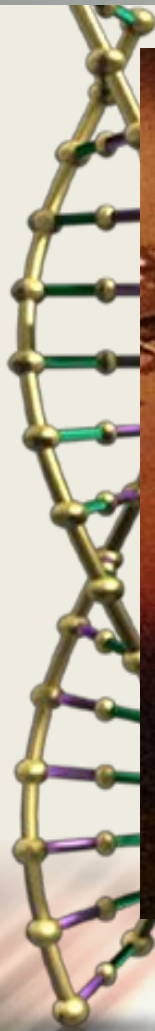
- Густав Малер,
композитор,
1860-1911;
- Отторино Респиги,
композитор,
1879-1936;
- Поэт Роберт Бернс,
1759-1796;
- Алоис Альцгеймер,
врач, 1864-1915;



А.Н.Скрябин-
умер от
сепсиса
вследствие
карбункула на
губе



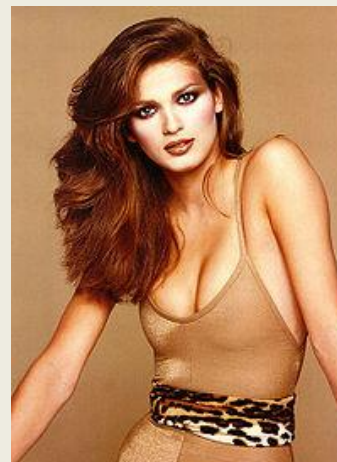
ВИЧ – чума XX века



Ф. Меркури



Р. Нуриев



Д. Каранджи



**А.
АЗИМОВ**



К. Наоми

Новые возбудители и новые болезни



- **Актер Савелий Крамарев**
- **Нейродегенеративная прионная болезнь, ...**

- **Сын голливудского актера и Джона Траволты умер в 16 лет**
- **Болезнь Кавасаки**



Во имя прогресса в изучении и борьбе с
инфекционными болезнями врачи и ученые
жертвовали своим здоровьем и жизнью

• Д. К. Заболотный (1866—
1929)

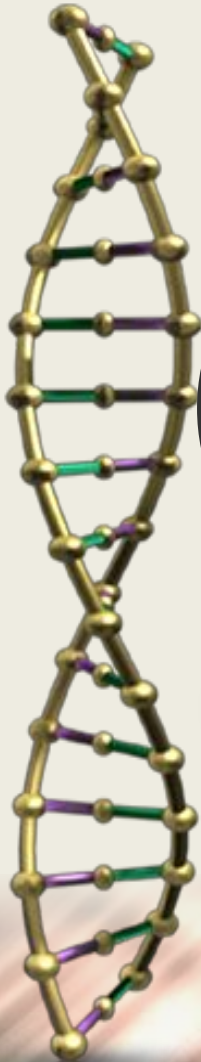


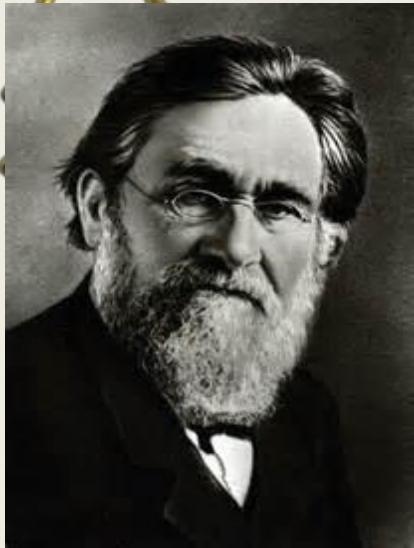
ликвидации эпидемии чумы на Дальнем Востоке 1910—1911

е о природной очаговости чумы (1922).

организовал в Петербурге первую в России кафедру
гии,

• В 1921 году стал первым ректором Одесского медицинского
института.





- Русские ученые **И.И. Мечников, Н.Ф. Гамалея, Д.К. Заболотный, И.Г. Савченко** проводили опыты с заражением холерой на себе.
- Было доказано, что прием внутрь бацилл обладает действием профилактической прививки.
- Специально заразил себя возвратным тифом, введя в свой организм кровь больного.
- Он убедился, что заражение происходит через кровь, переболев тяжелой формой возвратного тифа.

Профессиональный и гражданский героизм



В 1910 году в городе Екатеринославе вспыхнула эпидемия холеры. М.Б.Станишевская принимала непосредственное участие в борьбе с натуральной оспой и чумой.

Е.Г. Попкова в годы ВОВ возглавила на территории инфекционной больницы группу подпольщиков-патриотов. Е.Г. Попкова не сдалась и в концлагере. Она привила себе дифтерию, чтобы попасть в инфекционную больницу, уже в качестве больной.

Более 800 человек были освобождены из плена -командиров, и рядовых Советской Армии. 5 тыс. тяжелобольных были вылечены благодаря усилиям медицинских работников больницы ..

Продолжение традиций



- За період роботи головним (штатним) інфекціоністом управління охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації (1996-1999 рр) приймав участь у ліквідації наслідків масового ураження трихінельозом у 1998 , 1996 р. - ліквідація спалаху кишкової інфекції у в м. Бердянськ, де відпочивали діти з Дніпропетровщини.

- Доц. И.В. Штырев, профессор Н.В. Беляева в период заведования кафедрой детских инфекционных болезней стояли у истоков профилактики и ликвидации эпидемии дифтерии , лечения профилактики инфекционных заболеваний в регионе

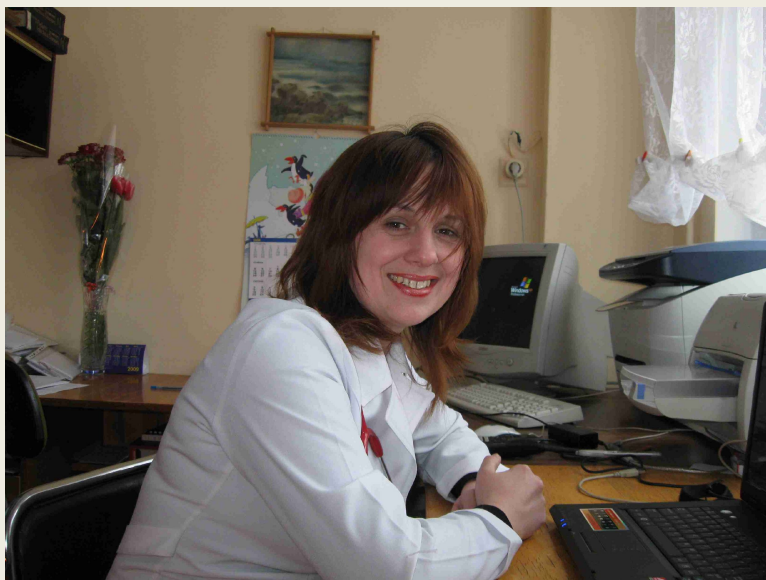


Сурemenko Николай Степанович к.мед.н., доцент
Был первым менеджером ВОЗ в Украине по
вопросам иммунизации.

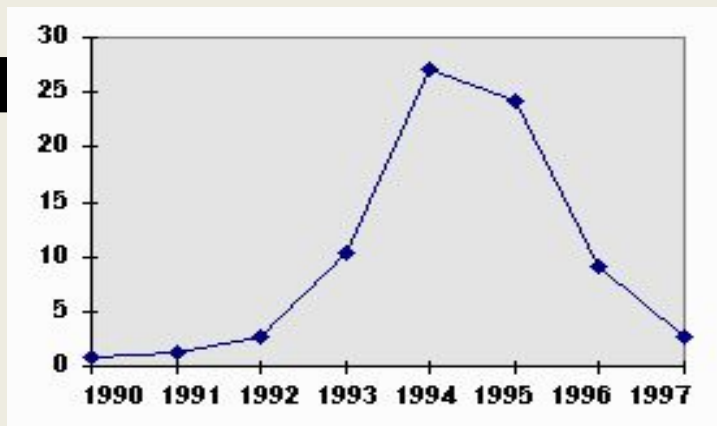
В 1979-82 гг. находился в служебной
командировке в Африке, где работал в очагах
контагиозных инфекционных заболеваний и
малярии



Эпидемия дифтерии



Асс. Якунина О.М.



- В 1993-1997 в Украине свирепствовала эпидемия дифтерии — 100 тысяч заболевших и 5 тысяч умерших

- Кандидатская диссертация (2000 г.) посвящена изучению становления поствакцинального иммунитета против дифтерии и кори у детей.

Научные направления кафедры



- 2010 – 2012

- «Системний моніторинг ВААРТ при ВІЛ/СНІД – прогнозування ефективності та шляхи оптимізації». Керівник – проф.. Л.Р. Шостакович-Корецька,

- **На замовлення МОЗ України**

- 2007-2010

- «Діагностика та лікування хворих на вірусні гепатити поєднаної етіології на тлі токсичних уражень печінки». Керівник – доцент М.С. Сурменко

- **Ініціативна НДР:**

- 2010– 2014

- «Імунохімічні ко-фактори та генетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з персистуючими та латентними інфекціями».
- Керівник – проф.. Л.Р. Шостакович-Корецька

- **Ініціативна НДР:**

- 2009-2011

- «Генетичні детермінанти сприятливості організму до ВІЛ/СНІДу та відповіді на ВААРТ», керівник – проф. Л.Р. Шостакович-Корецька
- **Грант Американського фонду цивільних досліджень та розвитку (CRDF):**



Коллектив кафедры принимает активной участие в подготовке (в составе рабочих групп, тренингов) и реализации программ по борьбе с социально значимыми инфекционными заболеваниями:

1. ВИЧ/СПИД,
2. Антигепатит (создание гепатоцентра)
3. Вакцинопрофилактика



Изучение проблемы ВИЧ/СПИД-одно из основных научных направлений кафедры

- вивчення різноманітних аспектів
перинатальної та набутої ВІЛ-
інфекції



государственных грантах





Sunil Kumar Ahuja

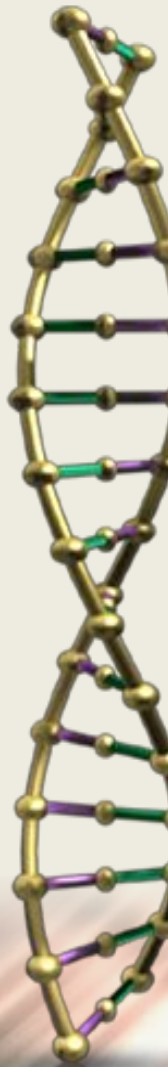
- **Director, Administration Center for AIDS**
- **Veterans Administration Center for AIDS**
- **Professor of Medicine and Microbiology and Immunology**
- **[University of Texas Health Science Center](#)**
- **Professor of Medicine and Microbiology and Immunology**
- **[University of Texas Health Science Center](#)**
- **Researcher**
- **[University of Texas Health Science Center](#)**



Исследование проводилось в рамках НИР МОЗ Украины:

«Перинатальная ВИЧ инфекция; оценка эффективности и оптимизация использования современных фармакологических средств профилактики, лечения, реабилитации и снижения распространения ВИЧ/СПИДа» а также -Гранта Американского фонда гражданских исследований и развития (ФЦРД):

«Генетические детерминанты организма, влияющие на восприимчивость к ВИЧ-1 инфекции» в кооперации с профессором Сунилом Ашуя- Руководителем Центра исследования Спида при Университете Техаса, Сан Антонио



Third Meeting on HIV Infection and the Central Nervous System

Assessment of Resource and Opportunities for NeuroAIDS Research in Eastern Europe and Central Asia

Stresa, Lago Maggiore - Hotel Regina Palace
October, 22-24 2009



SPEAKERS AND CHAIRMEN

Cristian Achim
San Diego, USA

Andrea Antinori
Rome, Italy

Walter Atwood
Providence, RI

James Becker
Pittsburgh, USA

Joe Berger
Lexington, KY, USA

Natalia Bolokadze
Tbilisi, Georgia

Natalya Bushara
San Pietroburgo, Russia

Saulius Caplinskis
Vilnius, Lithuania

Linda Chang
Honolulu, Hawaii, USA

Paola Cinque
Milan, Italy

Lucette Cysique
Sydney, Australia

Dan Duiculescu
Bucarest, Romania

Luminita Ene
Bucarest, Romania

Howard Fox
San Francisco, USA

Dana Gabudza
Boston, USA

Ben Gelman
Goteborg, Sweden

Magnum Gisslen
Goteborg, Sweden

Leonid Gorelik
Cambridge, UK

Igor Grant
San Diego, USA

Hans Hirsch
Basilea, Switzerland

Andrej Horban
Varsavia, Poland

Djordje Jevtovic
Belgrade, Serbia

Igor Korolnik
Boston, USA

Scott Letendre
San Diego, USA

Marya Levintova
Bethesda, MD, USA

Gene Major
Bethesda, MD, USA

Mariana Mardarescu
Bucarest, Romania

José Maria Miró Meda
Barcelona, Spain

Sarah Palmer
Stockholm

Mike Panzara
Boston, USA

Carlo Federico Perno
Rome, Italy

Yuri Persidsky
Philadelphia, USA

Richard W. Price
San Francisco, USA

Kevin Roberston
Chapel Hill, USA

Simona Ruta
Bucarest, Romania

Ned Sacktor
Baltimore, USA

Demir Serter
Izmir, Turkey

L.R. Shostakovich-Koretskaya
Ukraine

Serena Spudis
San Francisco, USA

Natalie Tomitch
Bethesda, MD, USA

Robert Van Voren
Olanda

Tonka Varleva
Bulgaria

Jasmin Vassileva
Chicago, USA

Iryna Voznyak
Ukraine

Edwina Wright
Melbourne, Australia

Tarek Yousry
London, UK



The University of Texas
Health Science Center at San Antonio
Mail Code 7830
7703 Floyd Curl Drive
San Antonio, Texas 78229-3900

Institutional Review Board
IORG0000312
Federalwide Assurance #FWA00005928

(210) 567-2351
FAX: (210) 567-2360

TO: Sunil Kumar Ahuja, M.D.
Medicine/Infectious Diseases

DATE: May 16, 2005

FROM: Institutional Review Board

SUBJ: IRB Protocol #989-5009-176 Host Genetic Determinants of HIV Pathogenesis. (Subtitle: "Genetic Susceptibility of Infectious Diseases." and "Genetic Determinants of HIV Pathogenesis in Children." "MCP-1 Transcription in Atherosclerosis.") (Subtitle: "HIV-1/AIDS Pathogenesis: Bridging the Gap Between Host Genotype and HIV Transmission/Disease Phenotype".; Subtitle [9-24-01]: South Texas Health Research Center {STHRC} - Research Center for AIDS and HIV Infection Student Internship) Subtitle : [12-05-01] " VA Research Center for AIDS and HIV Infection". Subtitle: [12-06-01] "Role of DC-Sign Variation in HIV Pathogenesis". Subtitle: [5-10-02] "Extended MCP-1 Haplotypes in HIV-1 Transmission and Progression." Subtitle: [5-10-02] "Genetic Variants in GNB3 and CD4 Associated with HIV Infection." (UTHSCSA, STVHCS) Multiple project #001-5009-315-M "Role of DC-SIGN in HIV infection." ADDITION OF GRANT TITLE: "Genetic Epidemiology of HAD Susceptibility Genes" (subtitle to original) Subtitle: " Host Genetic Determinants of HIV-1 Susceptibility" Subtitle: "Genetic Susceptibility of HIV-1 Associated Malignancies"

REQUESTS:

- ☐ Revised Consent Form(s)
☒ Protocol Modification/Addendum
☐ Change in Title
☐ Addition/Deletion of Investigator
☐ Spanish Translation of Consent Form(s)
☐ Other

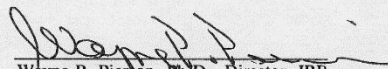
ACTION:

- ☒ Approve
☐ Clarification Required
☐ Disapprove

COMMENTS: This is in reference to your request dated May 11, 2005.

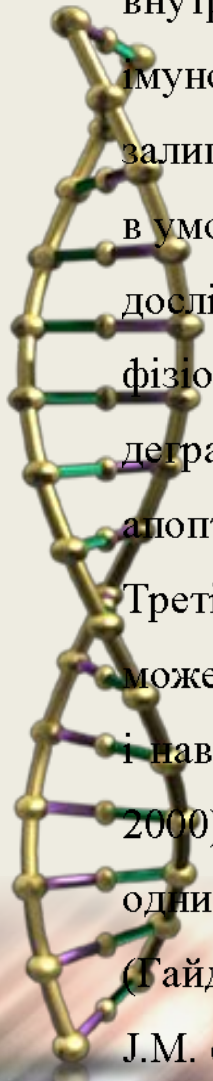
Expedited approval was given on May 12, 2005, to the addition of the protocol entitled "Genetic polymorphisms in Kawasaki's Disease", under Jane Burns, M.D., at UCSD Theodor Gildred Facility, Hillcrest, as a subtitle to the original protocol. Clarification was received that samples will only be analyzed by Dr. Ahuja.

DATE OF NEXT IRB REVIEW: December 2005


Wayne P. Pierison, Ph.D., Director, IRB







Характерною рисою інфекційного процесу є виникнення внутрішньоклітинної персистенції вірусу, здатної до реактивації в умовах імунодепресії організму (Фролов А.Ф., 1995, Блохина Е.Б., 2003). При цьому залишається практично нез'ясованим функціонування субклітинних структур в умовах інфікування ВЕБ, у зв'язку з чим одним з пріоритетних напрямків є дослідження активності лізосомальних протеаз (ЛП). Це пов'язано з фізіологічною роллю ЛП, які безпосередньо беруть участь у ремоделюванні і деградації білків екстрацелюлярного матриксу, регуляції імунної відповіді, апоптозі і розвитку пухлинних процесів (Turk B. et al., 2004, Чорна В.І., 2004). Третім аспектом теми є клінічний поліморфізм інфекційного процесу, який може перебігати як в інапарантній формі, так і призводити до розвитку важких і навіть летальних випадків захворювання (Баринский И.Ф., 2004, Kawa K., 2000). При цьому ВЕБ відносять до групи «доведених онковірусів» і вважають одним з найбільш розповсюджених збудників опортуністичних інфекцій (Гайдукова С.М., Косінова В.Г., 2000, Савкова З.Д. та ін., 2000, Middeldorp J.M. et al., 2003).

ВЕБ-ІНФЕКЦІЯ, ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ІМУНОСУПРЕСІЯ



На підставі генетичного поліморфізму EBNA1, EBNA2, EBNA4, EBNA6 генів, виявленого молекулярно-біологічними методами, були ідентифіковані два головні штами ВЕБ - тип А (або 1) і В (або 2). При цьому алелі EBNA 2, 3, 4 і 6 типів А і В розрізнялися в своїй первинній послідовності амінокислот на 47 %, 16 %, 20 % і 28 % відповідно. Цікаво відзначити, що епідеміологічний моніторинг виявив залежність між циркуляцією генотипів А і В і географічною зоною земної кулі. Так, генотип А переважно зустрічається в Європі, Америці і Китаї, тоді як тип В – рідкісний в цих популяціях. Тип В частіше зустрічається в Африці і регіонах Полінезії та Океанії. Ко-інфекції типами А і В часто зустрічаються у імуносупресивних пацієнтів, але практично ніколи – у імунокомпетентних [122, 123].



У запропонованому звіті надано результати аналізу епідемічної ситуації, що стосуються ІМ на території м. Дніпропетровська. Показано, що за п'ятирічний термін спостереження захворюваність на ІМ у м. Дніпропетровську мала стабільний рівень на всій території міста, середній показник якої склав 16,68 на 100 тис. населення. При цьому, ІМ залишається хворобою «дитячого віку» - віковий пік захворюваності (136,36 на 100 тис. населення) приходить на дітей 3-6 років. Констатовано наявність сезонної циклічності епідемічного процесу, для якої характерний осінньо-весняний підйом та зимово-літній спад в захворюваності ІМ. Показник реєстрації ІМ на конкретній території може використовуватись як непрямий критерій оцінки якості надаваної медичної допомоги. Представлено клініко-лабораторні прояви ВУІ, що спричинена вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). Запропоновані лабораторні діагностичні критерії внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції. Окрім того, представлені результати клініко-епідемічних спостережень розповсюдженості ВЕБ серед ВІЛ-позитивних дітей.

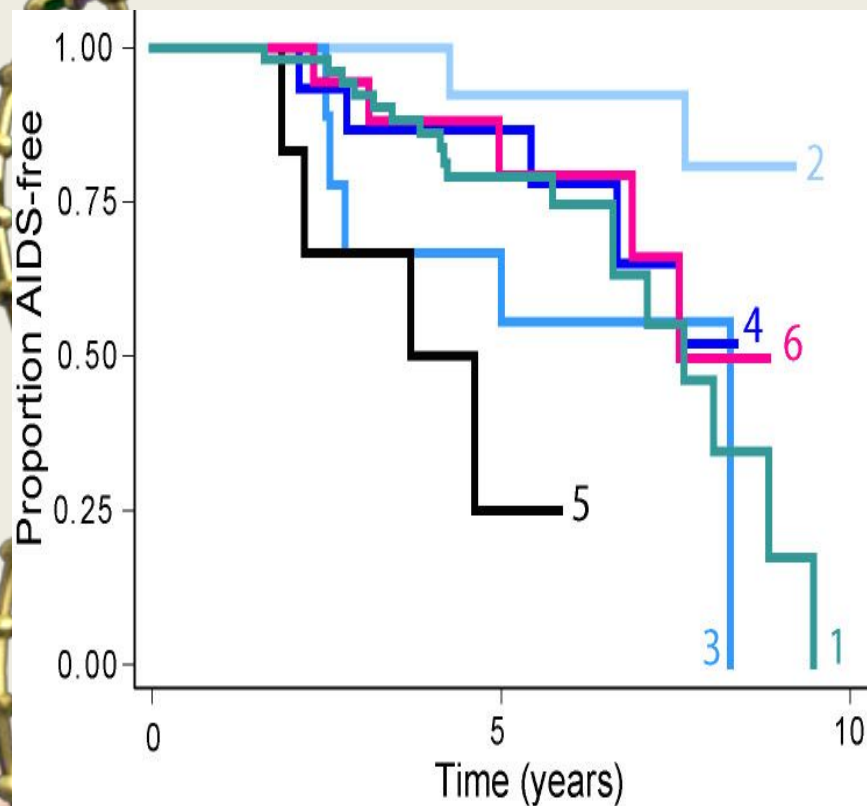




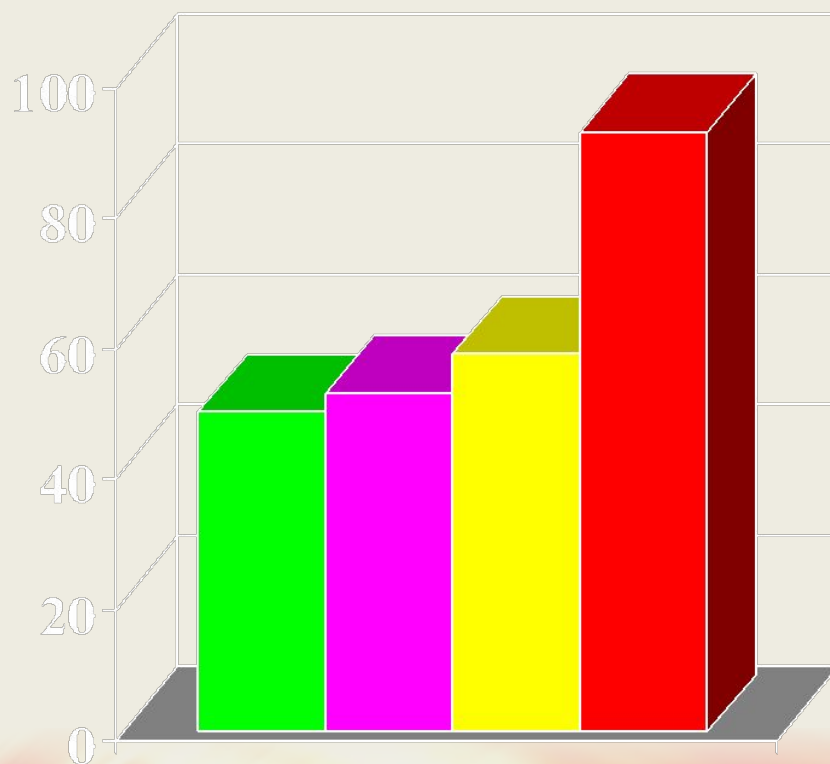
в 2009 году защитил диссертацию на соискание научной степени доктора медицинских наук по теме «Эпштейн-бар инфекция: иммунопатогенез, клиника, диагностика и лечение

- Тренінг «Кризові комунікації з медіа для медичних експертів» (ЮНІСЕФ) – 14 червня 2010 р. – пройшов доц.. Маврутенков В.В.4. Базовий курс ВООЗ щодо несприятливих проявів після імунізації: реєстрація, епідеміологічний нагляд, розслідування, аналіз причинно-наслідкових зв'язків та комунікація з медіа» 12-14 липня 2010 р. пройшов доц.. Маврутенков В.В.

Влияние гаплотипов CCR5 на риск прогрессирования ВИЧ-1 инфекции у детей

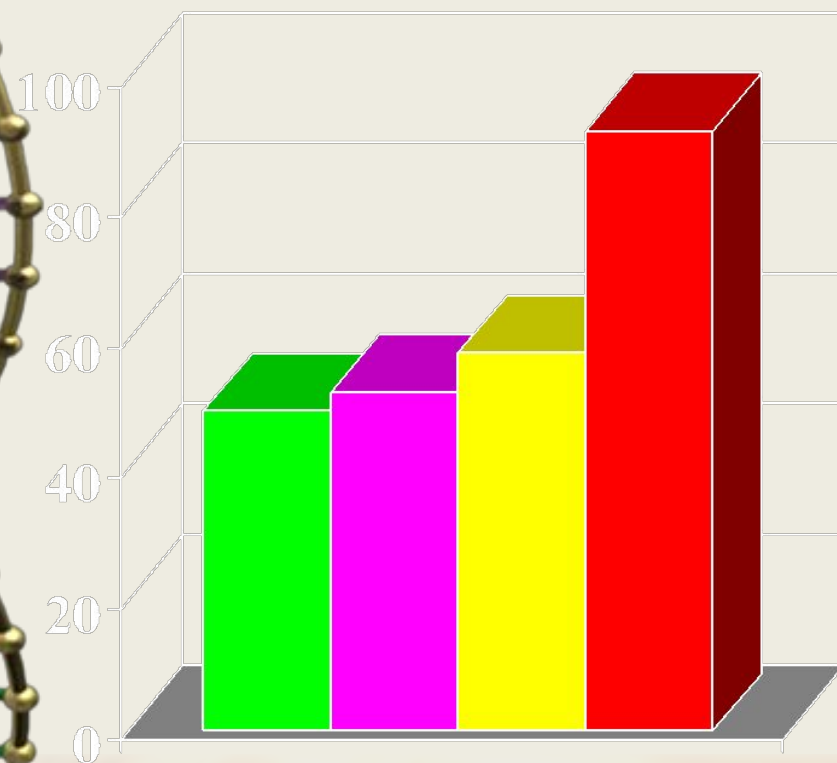


	n	RH	95% CI	P
1 — Non-E	56	1.00		
2 — E/C	16	0.20	0.04 - 0.90	0.037
3 — E/E	10	1.74	0.63 - 4.77	0.276
4 — E/F*2	17	0.76	0.27 - 2.09	0.600
5 — E/G*2	6	4.20	1.37 - 12.81	0.012
6 — E/A, E/D, E/F*1, E/G*1	18	0.74	0.27 - 2.04	0.568



- Ребенок и мать более 2
- Ребенок менее 2, мать более 2
- Ребенок более 2, мать менее 2
- Ребенок и мать менее 2

% ВИЧ
инфицированных детей



- Ребенок и мать более 2
- Ребенок менее 2, мать более 2
- Ребенок более 2, мать менее 2
- Ребенок и мать менее 2

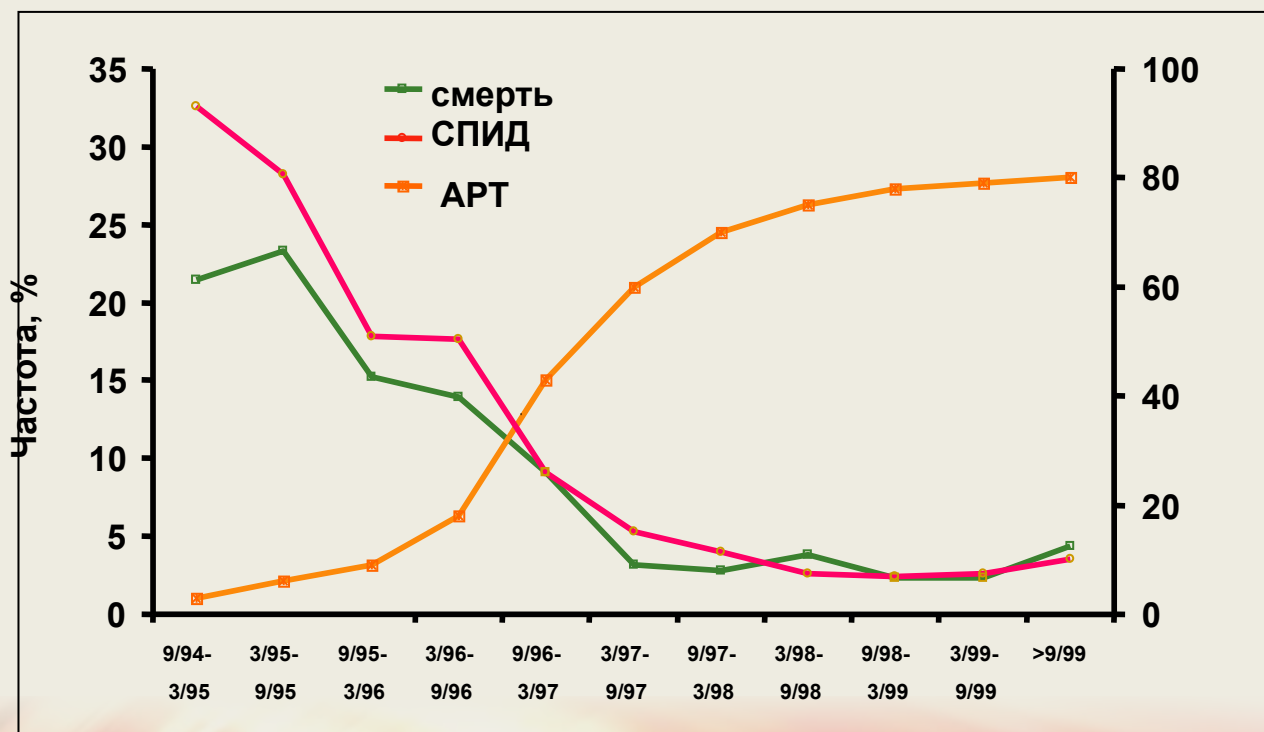
% ВИЧ
инфицированных детей

Влияние числа копий CCL3L1 на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ-1



Число копий CCL3L1		Число пар	Относительный риск трансмиссии	
Ребе- нок	Мать		С учетом перинатальной профилактики	Без учета перинатальной профилактики
≥ 2	≥ 2	55	1,00	1,00
< 2	≥ 2	10	1,04	1,84
≥ 2	< 2	13	1,21	1,30
< 2	< 2	11	10,4	12,9

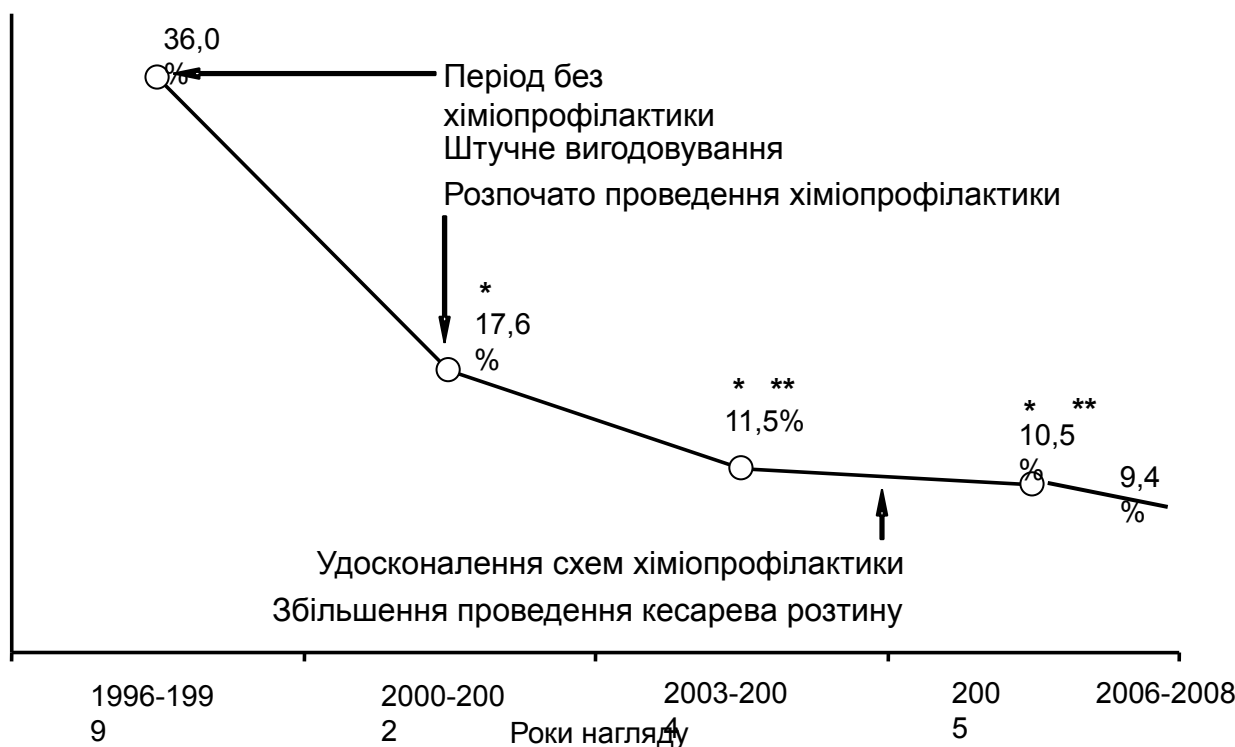
Клінічні ефекти АРТ



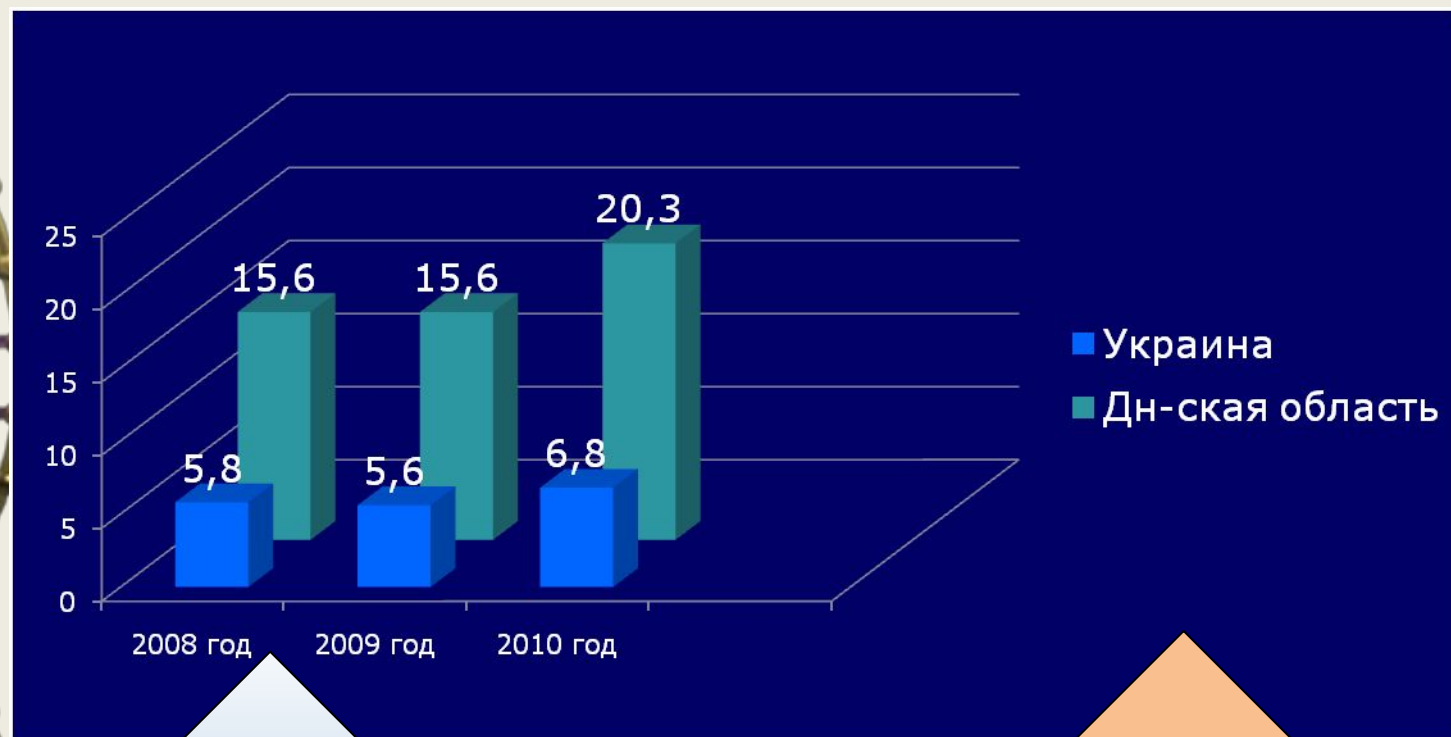
Динаміка рівню перинатального інфікування ВІЛ дітей в різні

періоди епідеміологічного нагляду в Дніпропетровській області

та впровадженні заходів профілактики



Смертность от ВИЧ-инфекции в Украине и Днепропетровском регионе

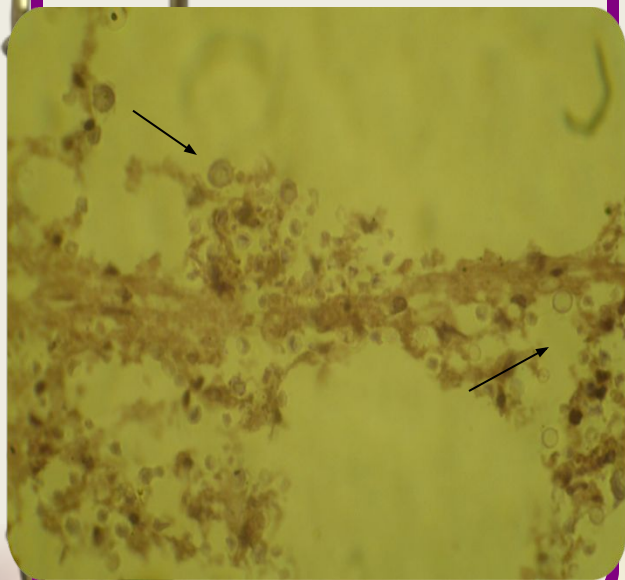


• Показатель смертности от болезней, обусловленных ВИЧ в Украине вырос в 2010 году до 6,8 на 100000 населения. В предыдущие годы он составлял 5,8; 5,6 на 100 тис

Аналогичный показатель в Днепропетровской области значительно выше – 20,3 на 100тыс населения.

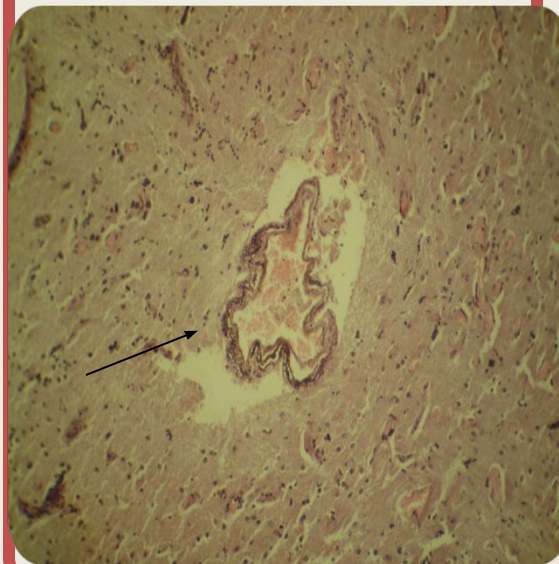
ВИЧ-ассоциированные инфекции

Рис.24



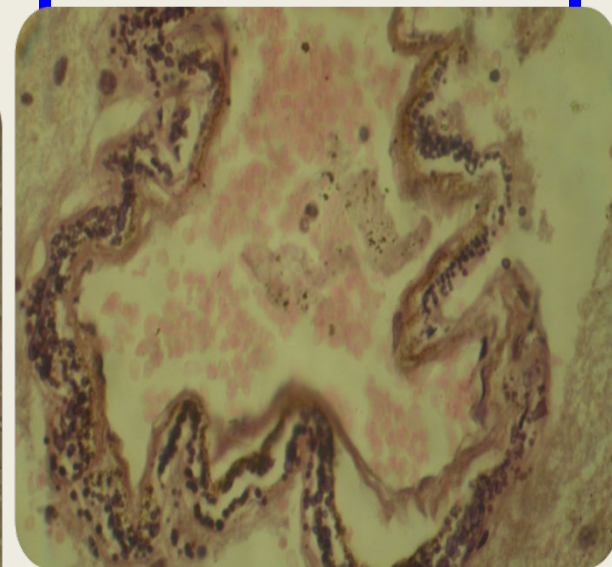
Скопления криптококков
H&E. x600

Рис.25



Скопления грибковых спор
вокруг сосудов
H&E. x150

Рис.26

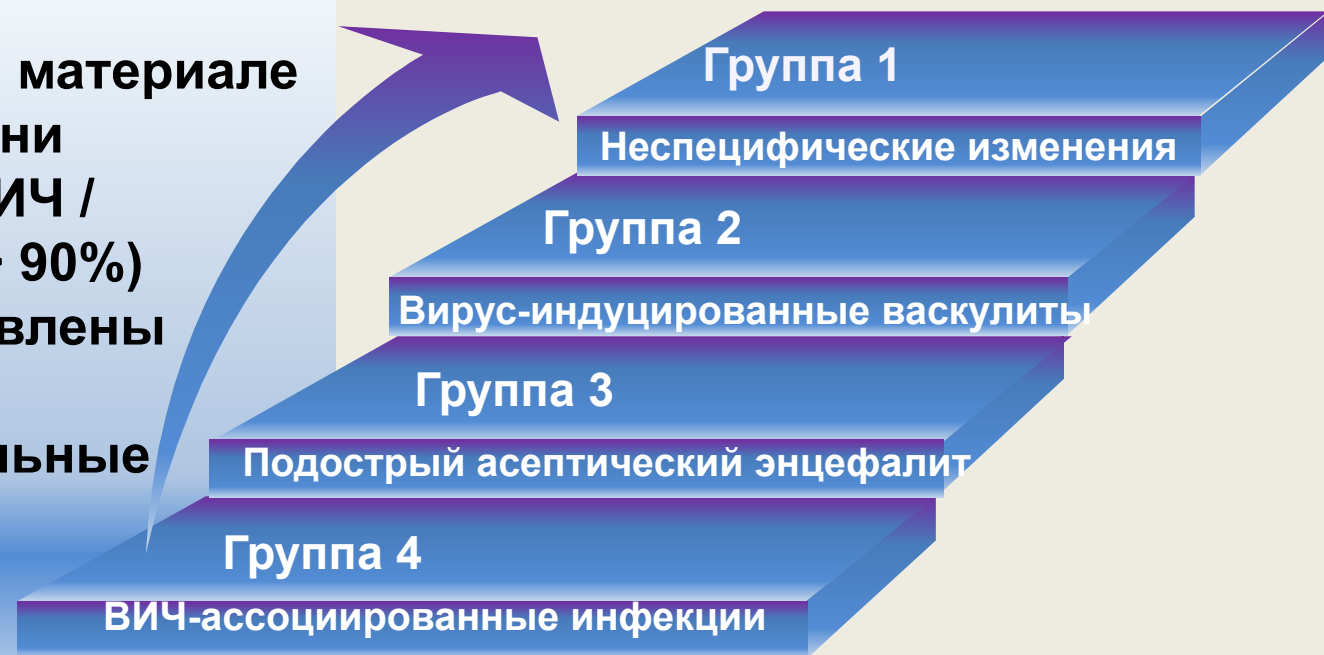


Фрагмент
предыдущего слайда
H&E.x600

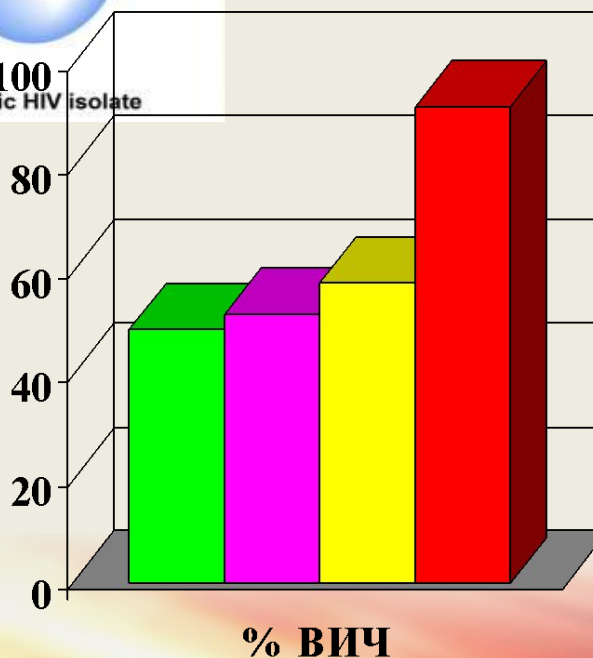
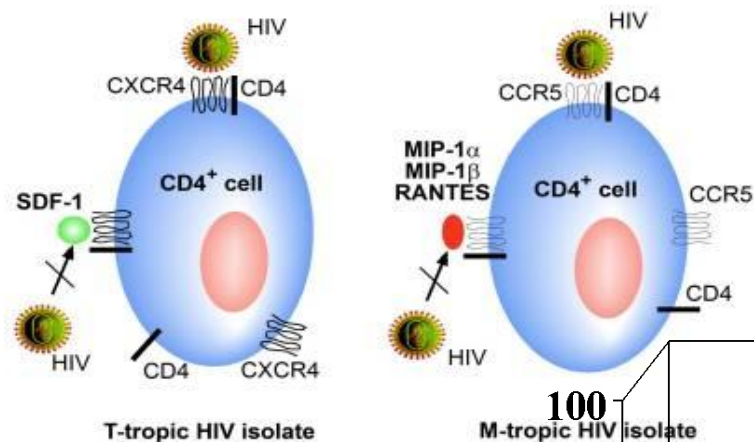
Результаты морфологических исследований при ВИЧ-ассоциированных поражениях ЦНС



При изучении нейropатологических процессов в аутопсийном материале мозговой ткани больных с ВИЧ / СПИДом, в (> 90%) случаев выявлены различные мультифокальные поражения головного Мозга.



Роль корецептора CCR5 и лиганда CCL3/1 в патогенезе ВИЧ инфекции



инфицированных детей

- Ребенок и мать более 2
- Ребенок менее 2, мать более 2
- Ребенок более 2, мать менее 2
- Ребенок и мать менее 2

Неврологические осложнения и смертность

Общее число	28
Возраст (лет): 26-36 37-47 48-59	16/ 57% 9/32% 3/ 11%
Пол: Мужской Женский	25/89% 3/11%
Число умерших пациентов	13/46%
Число выживших пациентов	15/54%

Отношение риска
4,62

The Cox regression model

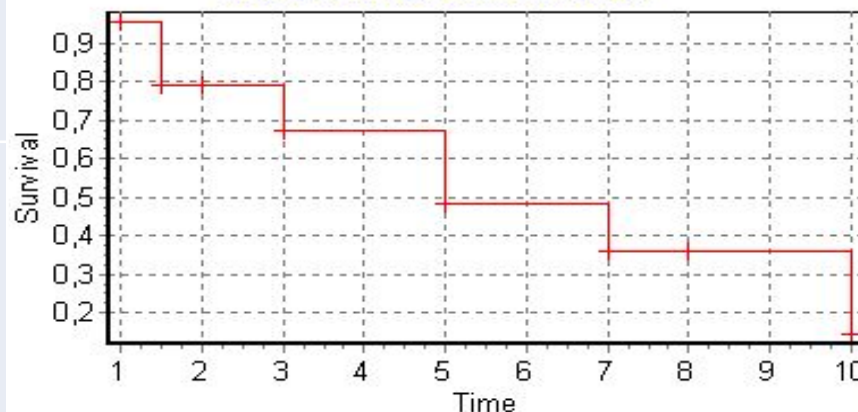


Рис. 11

Менингиты, энцефалиты (M. Tuberculosis, Toxoplasma и др.)

17/60%

Лимфома мозга

2 / 7%

Другие опухоли

4 / 14%

ВИЧ-энцефалопатия

4 / 14%

Кандидоз: СМЖ, кровь

17 / 60%

Туберкулез

20 / 71%

Сепсис, другие бак. инфекции

10 / 36%

HCV, HBV

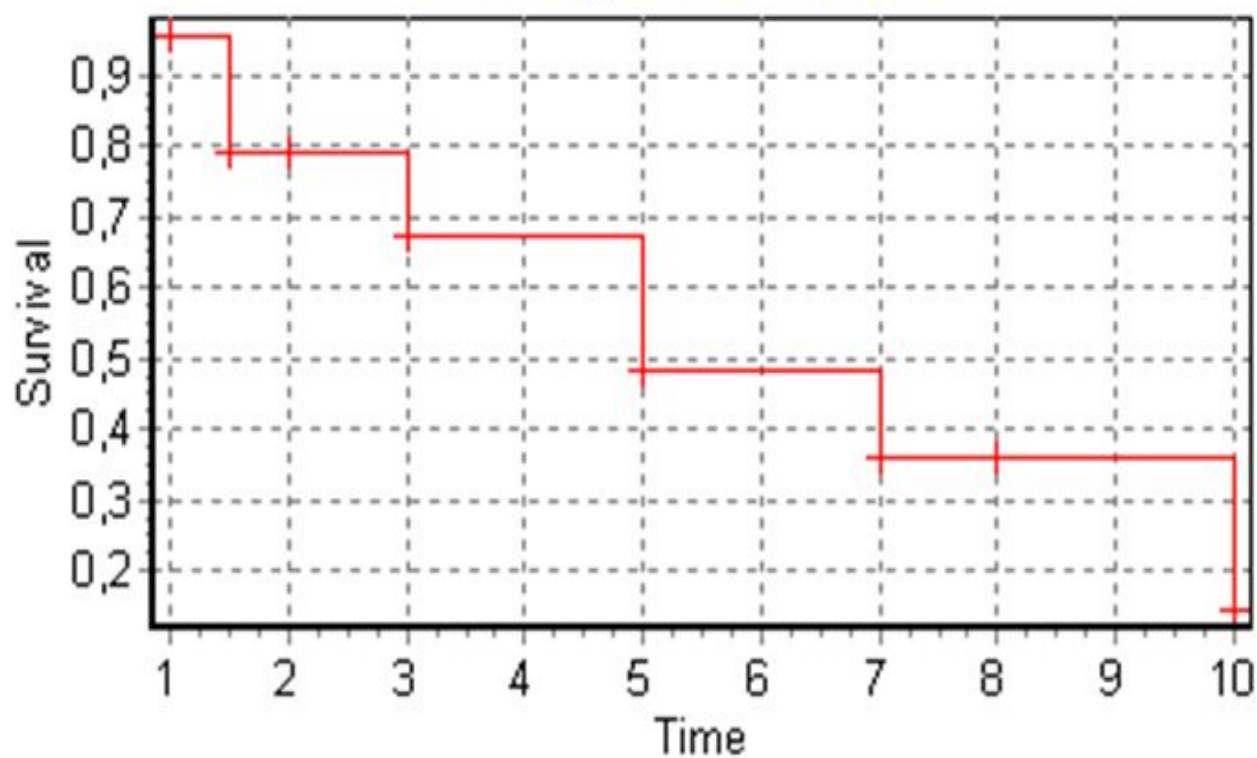
13 / 46%

Регрессионная модель Кокса
неврологических осложнений и риска
смертности больных ВИЧ





The Cox regression model



The Journal of Infectious Diseases



AIDS
hivma

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Concordance of *CCR5* Genotypes that Influence Cell-Mediated Immunity and HIV-1 Disease Progression Rates

Gabriel Catano,^{1,2} Zoya A. Chykarenko,³ Andrea Mangano,⁵ J-M Anaya,⁶ Weijing He,^{1,2} Alison Smith,⁷ Rosa Bologna,⁵ Luisa Sen,⁵ Robert A. Clark,^{1,2} Andrew Lloyd,⁸ Ludmila Shostakovich-Koretskaya,⁹ and Sunil K. Ahuja^{1,2,3}

¹Veterans Administration Research Center for AIDS and HIV-1 Infection, South Texas Veterans Health Care System; Departments of ²Medicine, ³Microbiology and Immunology, and Biochemistry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; ⁴Department of General Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine; ⁵Laboratorio de Biología Celular y Retrovirus and Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan," Buenos Aires, Argentina; ⁶Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; ⁷School of Psychology, University of Western Sydney, Penrith South; and ⁸Centre for Infection and Inflammation Research (CIIR), School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

We used cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, a powerful *in vivo* measure of cell-mediated immunity, to evaluate the relationships among cell-mediated immunity, AIDS, and polymorphisms in *CCR5*, the HIV-1 coreceptor. There was high concordance between *CCR5* polymorphisms and haplotype pairs that influenced delayed-type hypersensitivity responses in healthy persons and HIV disease progression. In the cohorts examined, *CCR5* genotypes containing -2459G/G (HHA/HHA, HHA/HHC, HHC/HHC) or -2459A/A (HHE/HHE) associated with salutary or detrimental delayed-type hypersensitivity and AIDS phenotypes, respectively. Accordingly, the *CCR5*-Δ32 allele, when paired with non-Δ32-bearing haplotypes that correlate with low (HHA, HHC) versus high (HHE) *CCR5* transcriptional activity, associates with disease retardation or acceleration, respectively. Thus, the associations of *CCR5*-Δ32 heterozygosity partly reflect the effect of the non-Δ32 haplotype in a background of *CCR5* haploinsufficiency. The correlations of increased delayed-type hypersensitivity with -2459G/G-containing *CCR5* genotypes, reduced *CCR5* expression, decreased viral replication, and disease retardation suggest that *CCR5* may influence HIV infection and AIDS, at least in part, through effects on cell-mediated immunity.

Significant inter-individual variability in cell-mediated immunity (CMI) may underlie differences in susceptibility to diseases. Although *in vitro* data and studies in knockout mice have identified many host factors that influence CMI, informative model systems are generally

unavailable for evaluating how these factors may influence CMI status *in vivo* in humans.

Delayed-type hypersensitivity (DTH) skin test reactivity, a typical *in vivo* manifestation of CMI [1], correlates strongly with T cell responses *in vitro* [2, 3]. Because cutaneous DTH responses may serve as an informative model system to assess functional immune status *in vivo*, we evaluated the associations of *CCR5* genotypes with this correlate of CMI in healthy persons and then compared them with the impact of these *CCR5* variations on AIDS status. Our primary rationale was that DTH status of HIV-infected patients predicts clinical outcome, both before [2, 4] and after [5] initiation of antiretroviral therapy, and correlates with restoration of immune responsiveness [6]. Second, there is a strong association of polymorphisms in *CCR5*, the major HIV-1 coreceptor, with HIV and AIDS

Received 8 March 2010; accepted 16 August 2010.

Any opinions, findings and conclusions or recommendations expressed in this material are those of the authors and do not necessarily reflect the views of US Civilian Research and Development Foundation.

Potential conflicts of interest: None reported.

Reprints or correspondence: Dr Sunil K. Ahuja, University of Texas Health Science Center at San Antonio, VA HIV/AIDS Center, 7703 Floyd Curl Dr, San Antonio, Texas (ahuja@uthscsa.edu).

The Journal of Infectious Diseases 2011;203:263–272

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com
1537-661X/2011/203-0001\$15.00
DOI: 10.1093/infdis/jiq223



Combinatorial content of *CCL3L* and *CCL4L* gene copy numbers influence HIV-AIDS susceptibility in Ukrainian children

Ludmila Shostakovich-Koretskaya^{a,*}, Gabriel Catano^{b,c,*},
Zoya A. Chykarenko^{a,*}, Weijing He^{b,c}, German Gornalusse^{b,c},
Srinivas Mummidi^{b,c}, Racquel Sanchez^{b,c}, Matthew J. Dolan^{d,e},
Seema S. Ahuja^{b,c}, Robert A. Clark^{b,c}, Hemant Kulkarni^{b,c}
and Sunil K. Ahuja^{b,c,f}

Objective: *CCL3L* and *CCL4L* genes encode HIV-suppressive chemokines, colocalize on chromosome 17q12 and have copy number variation. Copy number variation of *CCL3L* associates with HIV-AIDS susceptibility. Here, we determined the influence of the combinatorial content of distinct *CCL3L* and *CCL4L* genes on HIV-AIDS susceptibility.

Methods: By designing gene-specific assays, the association between doses of all *CCL3L* or *CCL4L* genes or their individual duplicated components (*CCL3La/b* and *CCL4La/b*) with HIV-AIDS susceptibility was determined in 298 perinatally exposed Ukrainian children.

Results: The odds of transmission was increased in children with less than two copies of *CCL3L* or *CCL4L*, compared with those with at least two copies, and 10-fold higher when both mother and offspring had less than two *CCL3L* or *CCL4L* copies, compared with mother-child pairs with at least two copies. The extent of the pair-wise correlations between *CCL3La*, *CCL3Lb*, *CCL4La* and *CCL4Lb* copy number varied extensively, with an inverse correlation between *CCL4L* genes that transcribe a classical chemokine (*CCL4La*) versus aberrantly-spliced transcripts (*CCL4Lb*). Children possessing only *CCL4Lb* progressed four times faster to AIDS than those with only *CCL4La*. A lower content of *CCL3L* and *CCL4L* genes that transcribe classical chemokines was associated with enhanced HIV-AIDS susceptibility.

Conclusion: Transmission risk is greatest when mother and offspring both have low *CCL3L* or *CCL4L* gene doses. The impact on HIV-AIDS susceptibility of the chemokine gene-rich locus on 17q12 is dependent on the balance between the doses of genes conferring protective (*CCL3La* and *CCL4La*) versus detrimental (*CCL4Lb*) effects. Hence, the combinatorial genomic content of distinct genes within a copy number variable region may determine disease susceptibility.

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2009, 23:679–688

Keywords: AIDS, *CCL3L*, *CCL4L*, HIV, transmission

^aDepartment of General Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine; ^bVeterans Administration Research Center for AIDS and HIV-1 Infection, South Texas Veterans Healthcare System,

^cDepartment of Medicine, University of Texas Health Science Center, ^dInfectious Disease Service, San Antonio Military Medical Center (SAMMC), Brooke Army Medical Center (BAMC), Fort Sam Houston, ^eHenry M. Jackson Foundation, Wilford Hall United States Air Force Medical Center, Lackland Air Force Base, and ^fDepartments of Microbiology and Immunology, and Biochemistry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.

Correspondence to: Sunil K. Ahuja, Professor of Medicine and Microbiology and Immunology, Director, Veterans Administration HIV/AIDS Center, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229, USA.

Tel: +1 210 567 0233; fax: +1 210 567 0449; e-mail: ahujas@uthscsa.edu

*L.S.-K., G.C. and Z.A.C. contributed equally to this article.

Received: 25 September 2008; revised: 11 November 2008; accepted: 1 December 2008.

DOI:10.1097/QAD.0b013e3283270b3f

Наукова школа інфекціоністів



Зав. кафедрою інфекційних хвороб, д.мед.н., професор Л.Р.Шостакович-Корецька

- член-кореспондент Міжнародної інженерної академії,
- автор понад 400 наукових праць,
- співавтор 3 монографій та підручника по інфекційним хворобам у дітей
- має 7 патентів

Науковим напрямком кафедри є дослідження імунохімічних ко-факторів та генетичних предикторів розвитку хвороб, асоційованих з персистуючими та латентними інфекціями.

Під керівництвом проф. Л.Р.Шостакович-Корецької на кафедрі виконуються національні та міжнародні проекти - європейський проект з Англійською королівською медичною школою щодо вивчення епідеміології бактеріальних менінгітів у Європі. Протягом останніх 5 років виконуються міжнародні гранти: Американського фонду цивільних досліджень та розвитку (CRDF): «Генетичні детермінанти ВІЛ-інфекції у дітей» та «Генетичні детермінанти сприйнятливості організму до ВІЛ/СНІДу та відповіді на ВААРТ». Робота виконується сумісно із центром досліджень ВІЛ університету штату Техас (Сан Антоніо) США, та НДР на замовлення МОЗ України стосовно ВІЛ інфекції.

Кафедра є офіційною клінічною базою ДП «Державного фармакологічного центру МОЗ України» для апробації нових лікарських препаратів

За ініціативою проф. Л.Р.Шостакович-Корецької колектив кафедри один з перших в Україні впровадив в клінічну практику методи молекулярно-біологічних, генетичних та імунохімічних досліджень для ідентифікації вірусних інфекцій, та діагностики аутоімунних захворювань.

Проф. Л.Р.Шостакович-Корецька брала участь у розробці державних стандартів та протоколів діагностики та лікування хвороб у дітей, також входила до складу робочої групи МОЗ України в розробці програми боротьби з ВІЛ-інфекцією

