

VOVED Denes na početokot od 2003 godina vleguvame vo tretata decenija od otpoĉnuvaweto na HIV/SIDA pandemijata. Sindromot na steknata imunodeficiencija pandemski prodolĵuva da se Ńiri vo site delovi od svetot. UNAIDS izvestuva za 42 000 000 luĊe koi ųiveat so SIDA vo 2002, brojot na novo inficirani so HIV e okolu 5 000 000, vo 2002 godina 3 100 000 poĉinale od SIDA. Vo 1981 godina SIDA za prv pat e prepoznata kako bolest; veĊe vo 1983 godina identifikuvan e i nejniniot priĉinitel, HIV; 1983 godina zapoĉnuvaat i prvite obidi za tretman na bolesta so imunomodulatori (gama interferon, interleukin); 1985 godina veĊe e razvijena tehnologija za dijagnosticirawe (ELISA); 1987 godina se promovira i prvot antiretrovirusen lek- AZT; 1996 godina predstavena e i visoko aktivnata antiretrovirusna terapija (Highly active antiretroviral therapy-HAART); vo 1997 godina zapoĉnuvaat prvite istraųuvawa za novi strategii na tretman na HIV infekcijata (T-20 prv inhibitor na fuzijata na HIV); 2002 godina se sledat efektite od razliĉnite kombinacii na lekovi, nivnite nesakani efekti i moųnostite za nivno namaluvawe i lekuvawe, a vo iŃekuvawe se sledat zavrŃnite fazi i rezultati od istraųuvawata zapoĉnati 1997 godina za novi strategii na lekuvawe na HIV infekcijata. Neosporno e napraven znaĉaen progres vo razvojot na antiretrovirusnata terapija. Vo upotreba se Ńesnaeset licencirani antiretrovirusni medikamenti koi se nasoĉeni protiv replikacijata na HIV. Antiretrovirusnata terapija go podobri kvalitetot i kvantitetot na ųivot na mnogu pacienti inficirani so HIV vo razvienite zemji kade ovie lekovi se dostapni i pacientite moųat finansiski da si gi dozvolat. Sepak, se uŃte se potrebni novi klasi na lekovi za da se nadminat problemite so tolerancijata kon lekovite i toksicnite efekti, latentnite virusni depoa, i rezistentnosta kon lekovite. UŃte povaųno, potrebni se efikasni i eftini vakcini za da se spreĉi globalnoto Ńirewe na HIV vo zemjite vo razvoj kade antiretroviralnata terapija e nedostapna.

ŃPAGE Ć

## 1. HIV- ųivoten ciklus

Transformacijata na HIV vo kletkata (CD4+ T-limfocit) za vreme na negovata replikacija e mnogu sloųen proces vo koj uĉestvuvaat golem broj na virusni i kletoĉni enzimi. Enzimite nemaat moųnost za korekcija na greŃkite poradi Ńto doada do brojni mutacii. Poradi ova se naodaat ogromen broj na razliĉni izolati na HIV, pa duri i kaj eden ist bolen. Ciklusot na replikacija se odviva vo nekolku fazi. Razjasnuvaweto na istite ovozmoųuvaat i strategii za sozdavawe na lekovi koi ĉe go prekinat ovoj proces vo razni nivoi. 1.1 Pripojuvawe na HIV i prodor vo ĉuvstvitelnata kletka; 1.2 Transkripcija na virusna RNK vo provirusna DNK; 1.3 Integrirawe na virusot vo genomot na kletkata domaĉin; 1.4 Latentna faza na virusot; 1.5 Transkripcija na provirusna DNK vo genomske RNK i mRNK i postranskripcionen del na ciklusot; 1.6 Sobirawe na delovi na virusot i negovo ispuspuvawe. 1.1 Pripojuvawe na HIV i prodor vo osetlivaa kletka Pripojuvaweto na HIV za CD4+ T-limfocite, se dolųi na visokiot afinitet na strukturite od virusnata obvivka za CD4+ receptorite, koi gi karakteriziraat ovie limfociti. Lipoproteinskata obvivka na HIV ja probivaat trnesti glikoproteini. Celokupniot prekursor, glikoproteiniot gp 160 se sastoi od dva labavo povrzani dela i toa nadvoreŃen gp 120 koj Ńtrĉi od obvivkata na virusot i vnatreŃen, transmembranozen glikoprotein gp 41 koj e vo vrska so vnatreŃnite strukturi na virusot. Po vrzuvaweto na gp 120 za CD4 receptor, transmembranozniot gp 41 prodira vo CD4+ T limfocit vnesuvajĉi gi RNK i enzime na virusot vo negovata citoplazma. Mehanizmot na navleguvaweto na HIV vo osetlivata kletka se narekuva fuzija na membrani. 1.2 Transkripcija na virusna RNK vo provirusna DNK Sledniot ĉekor vo ciklusot se odviva pod dejstvo na reverznata transkriptaza (RT), koja se sastoi od dva enzima, polimeraza i ribonukleaza H. Transkripcijata na virusnata RNA vo provirusna DNK se odviva pod dejstvo na RT. Na ovoj naĉin se sozdava hibrid od eden lanec RNK i DNK. Ponatamu ribonukleazata H go razloųuva RNK lanecot. Vtoriot lanec na dvoveriųnata DNK se sozdava so transkripcija na prvot. Vaka nastanatata dvoveriųna DNK pominuva vo cirkularen oblik na provirusot.