



УДК 576.8.097.31

DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-239-250



Современный взгляд на особенности развития и течения противовирусного иммунного ответа

© А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, А.В. Жестков², М.О. Золотов²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (Санкт-Петербург, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

В обзорной статье обобщены новые литературные данные об иммунопатогенетических особенностях, влияющих на характер развития и течения вирусных инфекций.

По эффектам воздействия на клетку выделяют цитопатические и нецитопатические вирусы. Течение вирусных инфекций сопровождается гибелью клеток, иммунопатологией, иммуносупрессией, онкогенезом, а на более поздних стадиях – молекулярной мимикрией и иммунной амнезией. Острое течение инфекций контролируют преимущественно механизмы врожденного иммунитета. Тяжесть течения таких инфекций связана с генетической изменчивостью вирусов и устойчивостью к нейтрализующим эффектам антител. Вирусы, которые нецитопатичны у своих естественных мышинных хозяев, могут вызывать острые и хронические инфекции у людей. Активность репродукции вирусов, персистирующее течение инфекции могут быть связаны с особенностями экспрессии профилей генов инфицированной клетки. Синтез эндогенных интерферонов также может влиять на характер развития инфекции. Нарушения передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы могут способствовать персистенции инфекции. Некоторые из вирусных белков блокируют презентацию молекулами главного комплекса гистосовместимости I, II класса вирусных антигенов, вмешиваясь в различные этапы презентации. Этому способствуют уменьшение транскрипции генов главного комплекса гистосовместимости, блокирование секреции иммуногенных пептидов протеасомой или вмешательство в последующую сборку и транспорт пептидного комплекса на поверхность клетки. Ряд вирусных белков стимулируют размножение вируса и ингибируют апоптоз. Считается, что молекула В7-2 наиболее важна для запуска иммунного ответа. Иммунодоминантные эпитопы вирусных антигенов, мутанты цитотоксических лимфоцитов являются ключевыми факторами иммунопатогенеза персистирующих, латентно протекающих инфекций. Изменения в вирусном геноме даже одной аминокислоты позволяют им избежать

распознавания эпитопов активированным Т-лимфоцитом. Еще одним механизмом ухода вирусов от контроля иммунной системы является гибель активированных Т-клеток.

Ключевые слова: вирусы, геном, инфекция, иммунная система, интерфероны, противовирусный иммунитет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Жестков А.В., Золотов М.О. Современный взгляд на особенности развития и течения противовирусного иммунного ответа. Наука и инновации в медицине. 2023;8(4):239-250. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-239-250

Сведения об авторах

Москалев А.В. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры микробиологии.

ORCID: 0009-0004-5669-7464 E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Гумилевский Б.Ю. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии. ORCID: 0000-0001-8755-2219

E-mail: gumbu@mail.ru

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-3960-830X E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Золотов М.О. – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4806-050X

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Автор для переписки

Москалев Александр Витальевич

Адрес: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

ул. Академика Лебедева, 6, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044.

E-mail: alexmav195223@yandex.ru

ИС – иммунная система; ВИ – вирусная инфекция; КК – культура клетки;

ЛПИ – латентно протекающая инфекция; ИО – иммунный ответ; ИКК –

иммунокомпетентная клетка; ПВИО – противовирусный иммунный ответ; ОИ –

острая инфекция; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЭБ – вирус Эпштейна

– Барр; ПТИ – персистирующее течение инфекции; КРС – крупный рогатый скот;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; ВГС –

вирус гепатита С.

Рукопись получена: 13.03.2023

Рецензия получена: 03.04.2023

Решение о публикации принято: 03.04.2023

A modern concept of antiviral immune response development and course

© Aleksandr V. Moskaev¹, Boris Yu. Gumilevskii¹, Aleksandr V. Zhestkov², Maksim O. Zolotov²

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

The review article summarizes recent literature data on immunopathogenetic features that influence the nature of the development and course of viral infections.

According to the impact on a cell, cytopathic and non-cytopathic viruses are isolated. The course of viral infections is accompanied by cell death, immunopathology, immunosuppression, oncogenesis, and in later stages – molecular mimicry and immune amnesia. The acute course of infections is controlled mainly by the mechanisms of innate immunity. The severity of the course of such infections is associated with the genetic variability of viruses and resistance to the antibodies' neutralizing effects. Viruses that

are non-cytopathic in their natural mouse hosts can cause acute and chronic infections in humans. The activity of viral reproduction, the persistent infection may be associated with the peculiarities of the expression of gene profiles of the infected cell. The synthesis of endogenous interferons can also affect the nature of the infection development. Disturbances in signaling through Toll-like receptors may contribute to the persistence of infection. Some of the viral proteins block the presentation by the molecules of the main histocompatibility complex of I, II class of viral antigens, interfering with various stages of the presentation. This process is facilitated by a decrease in the transcription of genes of the main histocompatibility complex, blocking the secretion of immunogenic

peptides by the proteasome or interfering with the subsequent assembly and transport of the peptide complex to the cell surface. A number of viral proteins stimulate the virus reproduction and inhibit apoptosis. It is believed that the B7-2 molecule is most important for triggering the immune response. Immunodominant epitopes of viral antigens, mutants of cytotoxic lymphocytes are key factors in the immunopathogenesis of persistent, latent infections. Changes in the viral genome of even a single amino acid allow them to avoid recognizing epitopes by an activated T-lymphocyte. Another mechanism for viruses to escape the immune system control is the death of activated T-cells.

Keywords: viruses, genome, infection, immune system, interferons, antiviral immunity.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Moskalev AV, Gumilevskii BYu, Zhestkov AV, Zolotov MO. **A modern concept of antiviral immune response development and course.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(4):239-250. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-239-250

Information about authors

Aleksandr V. Moskalev – PhD, Professor, Department of Microbiology.

ORCID: 0009-0004-5669-7464 E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Boris Yu. Gumilevskii – PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology.

ORCID: 0000-0001-8755-2219 E-mail: gumbu@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov – PhD, Professor, Head of the Department of General and

Clinical Microbiology, Immunology and Allergology. ORCID: 0000-0002-3960-830X

E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Maksim O. Zolotov – a postgraduate student of the Department of General and

Clinical Microbiology, Immunology and Allergology. ORCID: 0000-0002-4806-050X

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Corresponding Author

Aleksandr V. Moskalev

Address: Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva st.,

Saint Petersburg, Russia, 194044.

E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Received: 13.03.2023

Revision Received: 03.04.2023

Accepted: 03.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Изучение биологии вирусов привело ко многим открытиям не только в вирусологии, но и в смежных науках, изучающих происхождение рака, функции клеток иммунной системы (ИС). Были описаны огромное разнообразие вирусов, особенности стратегий их размножения, методы и варианты ухода от контроля ИС. Это подтолкнуло биотехнологов к использованию генетического материала вирусов для лизирования раковых клеток. Парадоксальным открытием явилось то, что интенсивность течения вирусной инфекции (ВИ) не отражается на размножении вирусов, а гибель инфицированных клеток не сказывается на скорости распространения вирусов. Развивающиеся иммуносупрессивные эффекты при ВИ способствуют продлению периода размножения вирусов. Некоторые нецитолитические вирусы могут ингибировать специфические функции уже дифференцированных клеток ИС, в частности синтез отдельных мессенджеров. Хотя в большинстве случаев этот эффект не оказывает решающего влияния на инфицированные клетки, совокупные последствия для хозяина могут быть значительными.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Обобщить новые литературные данные об иммунопатогенетических особенностях, влияющих на характер развития и течения ВИ.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

На иммунопатогенез, на течение и модулирование исхода ВИ, на различия в тяжести симптомов, которые имеют место среди инфицированных людей, оказывают влияние многие факторы: особенности репродукции вирусов, состояние ИС, возраст, численность восприимчивого населения, среда, в которой находятся люди. Понятно, что все эти факторы невозможно создать *in vitro*. Поэтому изучение биологии вирусов, факторов вирулентности в культуре клеток (КК) не дает полноценной картины при тестах *in vivo*. Так, даже при использовании инбредных линий мышей идентичные условия культивирования далеко не всегда позволяют получить схожие результаты. По эффектам воздействия на клетку хозяина выделяют цитопатические вирусы, вызывающие гибель клетки, и нецитопатические, не

вызывающие немедленную гибель клетки. Промежуточное положение занимают вирусы, которые не только не разрушают клетку, но и не осуществляют репродукцию, оставаясь в состоянии покоя (латентно протекающие инфекции, abortивные инфекции). Латентно протекающие инфекции (ЛПИ) способствуют уходу вирусных геномов от контроля ИС. То есть, несмотря на многочисленные наблюдения, касающиеся изучения иммунопатогенеза вирусных инфекций, по-прежнему остается чрезвычайно много вопросов [1].

ВИ, протекающие с выраженной клинической симптоматикой, характеризуются множественными событиями, включающими модуляцию иммунного ответа (ИО) хозяина, селективное размножение вирусов в тканях с ограниченным иммунным контролем. ЛПИ характеризуются наличием транскрипционно покоящихся вирусных геномов, что приводит к значительному снижению их экспрессии и распознаванию вирусных антигенов. Таким образом, ВИ могут сопровождаться гибелью клеток, иммунопатологией, иммуносупрессией, онкогенезом, а на более поздних стадиях – молекулярной мимикрией и иммунной амнезией.

В иммунопатогенезе ВИ выявлены особенности адгезии вирусов гриппа к эпителиальным клеткам. Вирусы преимущественно связываются с сиаловыми кислотами, прикрепленными к галактозе через цепь $\alpha(2,6)$, которая является основным адгезионным рецептором для вирусов гриппа. Данное предположение было подтверждено на мышах, у которых отсутствовал ген, кодирующий сиалилтрансферазу, ST6GAL1 – фермент, связывающий сиаловую кислоту $\alpha(2,6)$ с гликопротеинами вирусов гриппа. У этих мышей в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей отсутствовала $\alpha(2,6)$ сиаловая кислота, но в трахее и легких вирусы гриппа человека эффективно размножались. Кроме $\alpha(2,6)$ сиаловой кислоты адгезионные функции у мышей при гриппозной инфекции выполняла сиаловая кислота $\alpha(2,3)$. Использование трансгенных мышей позволило выявить у них гены, кодирующие растворимые иммунные медиаторы, их влияние на иммунокомпетентные клетки (ИКК) и в итоге на вирусный клиренс. Важная информация получена при изучении противовирусного ИО (ПВИО) у мышей с делециями ИКК, их рецепторов, цитокинов. Однако необходимо понимать, что результаты, полученные на мышах, далеко не всегда соответствуют развитию ПВИО у людей. [1, 2].

■ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ И ОРГАНИЗМА

Для инкубационного периода характерна репликация вирусных геномов, сопровождающаяся синтезом провоспалительных цитокинов: интерферонов I и II типов (IFN), интерлейкинов (IL-1 β , фактора некроза опухолей (TNF- α)). Инкубационный период может значительно различаться по временным характеристикам для разных вирусов: *Influenza virus* (1–2 дня); *Rhinovirus* (1–3 дня); *Ebola virus* (2–21 день); *Herpes simplex* (5–8 дней); *SARS Coronavirus* (5–7 дней); *Poliovirus* (5–20 дней); *Human immunodeficiency virus* (8–21 день); *Measles* (9–12 дней); *Smallpox* (12–14 дней); *Varicella-zoster virus* (13–17 дней); *Rubella* (17–20 дней); *Epstein-Barr virus* (30–50 дней); *Hepatitis B u C* (50–150 дней); *Rabies* (30–100 дней); *Papilloma (warts)* (50–150 дней).

Механизмы врожденного иммунитета в большинстве случаев контролируют и ограничивают развитие острых инфекций (ОИ). При их несостоятельности ОИ могут быть катастрофическими, приводящими к развитию системной реакции, с поражением многих органов, имеющих специфические рецепторы для вируса. При быстром распространении инфекции механизмы адаптивного иммунитета также могут быть неэффективными [2].

Для ОИ характерно быстрое размножение вирусов, сопровождающееся коротким, но тяжелым течением с достаточно быстрым иммуноопосредованным элиминированием вирусных частиц и инфицированных клеток. У иммунокомпетентных хозяев размножение вирусов контролируется, симптомы инфекции исчезают в течение нескольких дней. Однако во время фазы быстрого размножения вирусов их часть выделяется в окружающую среду и контаминирует новых хозяев. Для вирусов характерна тропность к различным тканям, поэтому при миграции вирусов может осуществляться несколько раундов размножения в разных тканях одного и того же животного, причем с появлением новых симптомов. Например, альфа-герпесвирус, вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай, может индуцировать ОИ, протекающие бессимптомно. Такое течение инфекции является основным при передаче вирусов в популяции и выявляется лишь по наличию вирус-специфических антител, чаще всего иммуноглобулина М (IgM) [3].

Несмотря на наличие клеток иммунологической памяти и эффективного ИО, некоторые ОИ могут возникать неоднократно. Это является следствием мутаций в геноме, влияющих на биологические свойства вирусов, способность нейтрализующих антител блокировать репродукцию вирусов и Т-лимфоцитов распознавать вирусные эпитопы, что приводит к появлению вирусов, устойчивых к иммунному клиренсу [2].

Вирусы могут изменять аминокислотные последовательности в своих структурных белках и оставаться инфекционными, т.е. они имеют структурную пластичность. Такими характеристиками обладают вирусы гриппа, вирусы иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ). Это один из механизмов появления вирусов-мутантов, устойчивых к нейтрализующим эффектам антител. Так, в человеческой популяции циркулирует более 100 серотипов риновирусов, способных вызывать дисфункции ИО и острые респираторные

инфекции. Изменения вирусных белков, происходящие под влиянием специфических антител, приводят к антигенным вариациям, а именно: к дрейфу (незначительное изменение поверхностных белков) и к шифту (выраженные изменения поверхностных белков вирусов, приводящие к появлению генов, кодирующих новые варианты вирусных белков). Такой механизм характерен для вирусов, которые кодируют белки на отдельных сегментах генома и которые могут быть повторно рассортированы [4].

Другие вирусы не могут изменять аминокислотные последовательности в своих структурных белках (полиовирус, вирус кори, вирус желтой лихорадки и др.). Следовательно, даже если частота мутаций высока, устойчивые к антителам инфекционные частицы имеют низкую вероятность генерации. Однако весьма вероятно, что инфекции, вызванные этими вирусами, могут сопровождаться тяжелым течением. Таким был полиовирус типа 1, вызвавший вспышку в 2010 году в Республике Конго, приведшей к 445 случаям паралича с коэффициентом смертности в 47% и выше. Антитела сывороток погибших не нейтрализовали штамм PV-RC2010, выделенный во время этой вспышки. Однако эти антитела эффективно нейтрализовали три вакцинных вируса, а также дикие полиовирусы типа 1, выделенные во время предыдущих вспышек [4].

■ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ОИ сопровождаются вспышками, эпидемиями, ежегодно затрагивающими миллионы людей. Такие инфекции трудно диагностировать ретроспективно или контролировать в организованных коллективах. Исследование нуклеотидной последовательности генома полиовирусов типа 1, выделенных от 12 погибших, выявило два аминокислотных изменения в участке на поверхности капсида вируса. Эта конкретная комбинация аминокислотных замен ранее не встречалась у полиовируса, поэтому этот штамм был полностью устойчив к нейтрализации моноклональными антителами. Скорее всего, именно этим объясняется высокая вирулентность во время вспышки в Республике Конго. Вопрос заключается в том, представляют ли штаммы полиовируса, такие как PV-RC2010, глобальную угрозу. Как правило, устойчивость у таких вирусов меньше, чем у вирусов дикого типа, поэтому такие вирусы вряд ли будут распространяться в иммунизированных популяциях людей [4]. Если течение ОИ не заканчивается элиминированием вирусных частиц, они переходят в персистирующее состояние. В этой ситуации вирусные частицы, белки, геномы продолжают продуцироваться или сохраняться в течение длительного времени, часто в течение всей жизни хозяина, даже при наличии продолжающегося ИО. В некоторых случаях вирусные геномы могут сохраняться при отсутствии регистрации вирусных белков. Персистирующая картина течения инфекций характерна для нецитопатических вирусов (таблица 1) [5].

Некоторые вирусы, чаще это аренавирусы, в том числе вирус лимфоцитарного хориоменингита, по своей природе нецитопатичны у своих естественных мышинных хозяев и тем самым поддерживают персистирующую инфекцию. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна – Барр

Вирус	Участки персистенции	Последствия
Аденовирус	аденоиды, миндалины, лимфоциты	неизвестны
Вирус Эпштейна – Барр	В-лимфоциты, назофарингеальный эпителий	лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина
Цитомегаловирус	почки, печень, слюнные железы, лимфоциты, макрофаги, стволовые клетки	пневмония, ретинит
Вирус гепатита В	печень, лимфоциты, костный мозг	цирроз, хронический гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома
Вирус гепатита С	печень, лимфоциты, костный мозг	
Вирус иммунодефицита тип 1	CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги, микроглия	СПИД
Вирус простого герпеса тип 1 и 2	сенсорные и вегетативные ганглии	герпес, генитальный герпес
Т-лимфотропный вирус человека тип 1 и 2	Т-лимфоциты	лейкемия, инфекции мозга
Вирус кори	центральная нервная система (ЦНС)	подострый склерозирующий панэнцефалит, корь
Папилломавирус	кожа, эпителиальные клетки	папиллома, карцинома
Полиомавирус ВК	почки	геморрагический цистит
Полиомавирус JC	почки, ЦНС	мультифокальная лейкоэнцефалопатия
Вирус краснухи	ЦНС	прогрессирующий панэнцефалит краснухи
Вирус ветряной оспы	сенсорные ганглии	опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия

Таблица 1. Некоторые персистирующие вирусные инфекции человека

Table 1. Several human persistent viral infections

(ЭБ), характеризуются альтернативными программами транскрипции и репликации. Они поддерживают вирусный геном в некоторых типах клеток без репродукции вирусных частиц. При других инфекциях, вызванных аденовирусами, цирковирисами, полиомавирусами, вирусами герпеса человека (тип 7), вирусная репродукция имеет место, но у большинства людей инфекции протекают бессимптомно. Таким образом, ни один механизм не может обеспечить развития стойкой вирусной инфекции. Однако при ограниченных цитопатических эффектах, при иммуносупрессии вероятно развитие стойкой вирусной инфекции [5].

Активность репродукции вирусов, персистирующее течение инфекции (ПТИ) могут быть связаны и с экспрессией профилей генов инфицированной клетки. Так, в некоторых клеточных линиях позвоночных вирусная инфекция *Sindbis* является острой и цитопатической, потому что индуцируется апоптоз. Тем не менее вирус *Sindbis* вызывает стойкую инфекцию в культивируемых постмитотических нейронах, потому что эти клетки синтезируют клеточный белок, блокирующий апоптоз – В-клеточная лимфома 2 (B-cell lymphoma 2 – BCL2). При введении вируса *Sindbis* в мозг взрослой мыши индуцируется стойкая нецитопатическая инфекция. Напротив, когда один и тот же инокулят вводится в мозг неонатальной мыши, инфекция является цитопатической потому, что нейроны новорожденных не синтезируют BCL2 [6].

Синтез эндогенных IFN также может влиять на характер развития инфекции. Например, заражение крупного рогатого скота (КРС) вирусом диареи КРС, пестивирусом семейства *Flaviviridae* может привести к серьезным экономическим потерям из-за снижения оплодотворения и высокого уровня мертворождений. У инфицированного КРС устанавливается пожизненное ПТИ. У таких животных не выявляются специфические антитела и не развиваются Т-клеточные реакции на вирусные антигены. Генерация эндогенных IFN, IFN-стимулированных генных продуктов способствует элиминации вирусных агентов. Напротив, заражение беременных животных нецитопатическими штаммами вирусов, особенно на ранних стадиях беременности, приводит к рождению болезненных, но жизнеспособных инфицированных телят. Нейцитопатическая инфекция тканей плода не стимулирует выработку эндогенного IFN, предположительно потому что вирус воспринимается как «свой» во время развития и активации механизмов врожденного и адаптивного ИО не происходит, инфицированные клетки не погибают, что способствует формированию стойкой инфекции [7].

Модуляция адаптивного ПВИО может способствовать ПТИ. На это влияют нарушения передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы (TLR). Вирусы ЭБ активируют TLR2, TLR3, TLR9, но их синтез и передача сигналов TLR ослабляются во время продуктивной инфекции. Геномы многих вирусов, как содержащих дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), так и рибонуклеиновую кислоту (РНК), кодируют белки, блокирующие ИО хозяина, способствуя стойкой инфекции. Так, геном вируса гепатита С (ВГС) кодирует сериновую протеазу NS3/4A, которая разрушает содержащий домен адаптер, индуцирующий IFN- белок адаптера, который необходим для передачи сигналов от TLR3, чтобы индуцировать развитие ПВИО [8, 9].

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Лизис клеток и секреция провоспалительных цитокинов цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) являются важнейшими противовирусными механизмами. Цитокины CTL лизируют инфицированные клетки после взаимодействия Т-клеточного рецептора (ТКР) с вирусными эпитопами, представленными в сайтах молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) I класса на поверхности инфицированной клетки. Следовательно, любой механизм, который предотвращает связывание этих иммуногенных пептидов с молекулами МНС I класса, временно продлевает продолжительность жизни инфицированных клеток и тем самым обеспечивает потенциальное селективное преимущество для вируса. Неудивительно, что экспрессия белков МНС I класса модулируется многими инфицированными клетками. Многие из стадий экспрессии молекул МНС не были известны до тех пор, пока не были идентифицированы вирусные белки, которые блокируют презентацию вирусных антигенов молекулами МНС I класса на поверхности клетки, вмешиваясь в различные этапы презентации антигенов. Среди первых вирусных белков, идентифицированных в качестве нарушителей механизмов презентации МНС, был аденовирусный белок E3 gp19kDa. Этот вирусный белок сохраняет молекулу

МНС класса I в эндоплазматическом ретикулуме, исключая ее транслокацию на клеточную мембрану. Цитомегаловирус человека заслуживает особого упоминания, потому что представление вирусных эпитопов молекулами МНС класса I ингибируется им на нескольких этапах. У иммуносупрессированных людей размножение цитомегаловируса способствует развитию тяжелых заболеваний с поражением ЦНС. Так, белок цитомегаловируса US6 ингибирует транслокацию вирусных пептидов в просвет эндоплазматического ретикулума, блокируя транспорт-ассоциированные белки. Кроме того, подобно аденовирусному белку E3, цитомегаловирусный белок US3 обеспечивает сохранение белков МНС I класса в эндоплазматическом ретикулуме. Белки US11 и US2 элиминируют «разгруженные» молекулы МНС I класса из просвета эндоплазматического ретикулума в цитоплазму, где они деградируют. Одна из гипотез, объясняющих большое количество белков, которые мешают презентации антигена, заключается в том, что несколько генных продуктов действуют синергетически, задерживая иммунный клиренс до тех пор, пока не будут инфицированы предшественники макрофагов/моноцитов с развитием ЛПИ [10, 11].

Убиквитинилирование белков является важным регуляторным механизмом, который управляет эндоцитозом, сортировкой и деградацией белков. Геномы многих гамма-герпесвирусов и поксвирусов кодируют цинк-связывающий пальчиковый белок с активностью убиквитинлигазы E3 – RING, который может вмешиваться в презентацию антигена молекулами МНС I класса, стимулировать размножение вируса и ингибировать апоптоз. Гены K3 и K5 вируса герпеса человека 8 типа и ген MK3 мышиноного гамма-герпесвируса 68 кодируют такие белки. MK3 присутствует в эндоплазматическом ретикулуме, где он связывается с цитоплазматическим материалом зарождающихся молекул МНС I класса, нацеливая их на деградацию. K5 проявляет ту же активность, подавляя экспрессию внутриклеточных молекул адгезии 1 и костимулирующих молекул B7-2. Лиганды B7-1 и B7-2 представлены на поверхности дендритных клеток (ДК), активированных моноцитах и В-лимфоцитах. Показано, что экспрессия молекул B7-2 на клеточной поверхности покоящихся антиген-презентирующих клеток (АПК) обычно слабо выражена и резко увеличивается сразу после их активации. В то время как B7-1 экспрессируются АПК на более поздних стадиях активации. Экспрессия B7-2 на ранних стадиях активации АПК предполагает, что молекула B7-2 наиболее важна для запуска ИО, что было подтверждено *in vivo* с использованием нокаутных мышей. В целом молекулы B7-1 и B7-2 имеют аналогичные функции. Следует отметить, что лиганд B7-1 связывается с цитотоксическим Т-лимфоцитассоциированным белком 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4) с большей аффинностью, чем B7-2. Данный факт говорит о том, что CTLA-4 может снижать стимулирующий сигнал от CD28 не только напрямую, а также через снижение экспрессии B7-1 и B7-2 АПК. Оба рецептора, CTLA-4 и CD28, взаимодействуют с B7-1 и B7-2, при этом CTLA-4 связывается с большей аффинностью, что обеспечивает эффективное соперничество с CD28 за связывание со специфическими лигандами. CTLA-4 может также снижать плотность экспрессии молекул B7-1 и B7-2 на поверхности

клеток за счет механизма трансэндоцитоза, таким образом снижая доступность этих лигандов для стимулирующего рецептора CD28 [12–14].

Вирусы ЭБ вызывают инфекционный мононуклеоз, обуславливают опухлеассоциированными эффектами. Установлена их роль в иммунопатогенезе некоторых видов рака, включая лимфому Беркитта, карциному носоглотки и лимфому Ходжкина. Ранние наблюдения показали, что у лиц, инфицированных вирусом ЭБ, снижено количество CTL, которые способны распознавать вирусный белок EBNA-1 (ядерный антиген вируса ЭБ 1). Этот фосфопротеин содержится в ядрах инфицированных клеток у лиц с ЛПИ и регулярно обнаруживается при злокачественных новообразованиях. EBNA-1 обладает способностью уходить от обнаружения Т-клетками, хотя Т-лимфоциты являются специфическими для других белков вируса ЭБ и амплифицируются. Аминокислотная последовательность этого белка позволяет ему уходить от иммунологического контроля в результате снижения экспрессии эпитопов EBNA-1. CTL лизируют все инфицированные клетки, кроме клеток, экспрессирующих EBNA-1, и клеток с латентным вирусным геномом [15].

■ МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ВИРУСОВ ОТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

После инфицирования происходит модуляция молекул МНС II класса. При презентации АПК экзогенных вирусных антигенов вирусные белки интернализуются, деградируют, экспрессируя эпитопы, связывающиеся с молекулами МНС II класса. Эти комплексы транспортируются на клеточную поверхность, где они распознаются рецептором CD4+ Т-клеток. Активированные CD4+ Т-хелперы (Th) затем способствуют активации CTL и помогают координировать ПВИО на патоген. Таким образом, CD4+ Th являются главными регуляторами адаптивного ПВИО. Следовательно, любой вирусный белок, препятствующий презентации антигена молекулами МНС II класса, будет препятствовать активации Th-клеток и последующей координации Т- и В-лимфоцитов. Белок Nef ВИЧ I типа нарушает представление антигенов молекулами МНС II класса как за счет снижения их экспрессии на поверхности АПК, так и за счет увеличения синтеза незрелых молекул МНС II класса, супрессирующих ИС [16].

После протеолиза образуется большое количество белковых молекул, хотя Т-лимфоциты распознают лишь небольшое количество эпитопов. Кроме того, некоторые из этих эпитопов приводят к активации непропорционально большой пул «наивных» Т-лимфоцитов. Такие эпитопы считаются иммунодоминантными. Так, при заражении мышей C57BL/6 вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ) имеет место ограниченный ответ со стороны CTL, большинство из которых реагируют на один пептид в вирусной оболочке – gB. Узкий репертуар вирусных пептидов, на которые иммунные клетки могут реагировать, способствует снижению роли Т-клеток в ПВИО. Ограниченное количество мутаций в кодирующей последовательности иммунодоминантных пептидов делает инфицированную клетку практически невидимой для Т-клеток. Вирусные геномы, кодирующие эти мутации, экспрессируют эпитопы-мутанты для CTL. Такие мутации имеют центральное значение в патогенезе многих инфекций, в частности ВИЧ I типа [17].

Таким образом, если мутации в субпопуляции СТЛ возникают на ранней стадии инфекции, персистирующая инфекция весьма вероятна. Но если СТЛ элиминируют вирусы до того, как мутационные СТЛ могут быть сгенерированы, ПТИ не развивается. Чтобы избежать распознавания эпитопов вируса активированным Т-лимфоцитом, достаточно изменений в геноме даже одной аминокислоты. Поскольку РНК-зависимым РНК-полимеразам не хватает механизмов коррекции ошибок, обнаруженных в ДНК-зависимых РНК-полимеразах, геномы могут образовывать большое количество вирусных мутантов. Некоторые из них могут быть защищены от распознавания Т-клетками: то есть формируется своеобразный вирусологический «плащ-невидимка» [18].

Еще одним механизмом ухода вирусов от контроля ИС является разрушение активированных Т-клеток. В некоторых ситуациях при взаимодействии СТЛ с инфицированной клеткой они погибают вместо инфицированной цели. Активированные Т-клетки на своих поверхностях несут мембранный рецептор – FAS (CD95, APO-1), который связан с семейством мембран-ассоциированных цитокиновых рецепторов фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF) и который связывает мембранный белок – лиганд FAS (FASL). Когда FAS на активированных Т-клетках связывает FASL (часто на других активированных Т-клетках), рецептор тримеризуется, запуская каскад сигнальной трансдукции, который приводит к апоптозу Т-клетки. Этот эффект представляет собой важнейшую реакцию хозяина, нивелируя беспрепятственную активацию Т-клеток. Вирусные белки, которые увеличивают концентрацию FASL, приведут к FAS-зависимому уничтожению любой Т-клетки, с которой они контактируют. Этот механизм был предложен для объяснения относительно высокой частоты «спонтанного» апоптоза Т-клеток, который имеет место при вирусных инфекциях. Вирусные белки иммунотропных вирусов, такие как Nef, Tat, SU, Tax белок Т-клеточного лимфотропного вируса, белок IE2 цитомегаловируса, способствуют усилению синтеза и экспрессии FASL инфицированными клетками [19].

■ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В некоторых компартментах тела, таких как ЦНС, стекловидное тело глаза и др., снижено иммунное представительство, так как они могут быть причиной неконтролируемого воспаления. Кроме того, поскольку большинство нейронов не регенерируют, цитолитическая иммунная защита от нейротропных вирусов будет катастрофической. Из-за этих уникальных аспектов ЦНС ПВИО заметно отличается в мозге, благоприятствуя нецитолитическому клиренсу через высвобождение цитокинов. ПТИ возникает в таких тканях чаще, чем в легких и желудочно-кишечном тракте с их обширным иммунным надзором [20].

Некоторые вирусы, такие как вирус кори, ЭБ, ВИЧ 1 типа и др., могут инфицировать клетки ИС. Инфицированные ИКК быстро распространяются по всему организму хозяина, обеспечивая эффективную доставку вирусных частиц в новые ткани. Если инфицированные ИКК погибают или становятся измененными во время ОИ, реакция хозяина может стать неэффективной и развивается

стойкая инфекция. ВИЧ I типа не только инфицирует CD4+ Т-клетки, но также проникает в моноциты, ДК и макрофаги (Мф), клетки, которые могут транспортировать вирус в лимфатические узлы, костный мозг и другие органы. Можно было бы ожидать, что ИС будет практически полностью супрессирована в течение нескольких дней после первоначальной инфекции, но этого не происходит, прежде всего потому, что ИКК постоянно обновляются. Новые клетки также могут быть инфицированы и впоследствии погибнуть, но в среднем ИС остается функциональной в течение многих лет. В результате активированная ИС нелеченого человека, инфицированного ВИЧ I типа, продолжает секрецию большого количества вирусных частиц. Только на терминальной стадии заболевания, когда вирусная репродукция опережает восполнение ИКК, происходит массивный и фатальный иммунный коллапс. Эти инфекции иллюстрируют ПТИ и хроническое размножение вируса [21].

Для всех вариантов ЛПИ характерно наличие трех общих свойств. Вирусные генные продукты, способствующие размножению вируса, не секретируются либо синтезируются в небольших количествах; клетки, содержащие латентный геном, плохо распознаются ИКК, а неповрежденный вирусный геном сохраняется так, что продуктивная инфекция может быть инициирована в более позднее время, чтобы обеспечить распространение вирусного потомства новым хозяевам. Не установлено единого механизма, объясняющего, как все вирусы могут устанавливать и поддерживать ЛПИ. Основной принцип заключается в том, что эпигенетические изменения вирусных геномов могут облегчить переход от продуктивного размножения к латентному состоянию. Реактивация может быть спонтанной (стохастической) или может последовать за травмой, стрессом или другими индуцирующими аспектами. Наиболее характерно латентное течение инфекций для вирусов семейства *Herpesviridae*. Однако иммунопатогенез, варианты латентного течения, вызванные вирусами этого семейства, как и вызванные ими заболевания, чрезвычайно различны [9].

Вскоре после попадания в нейроны вирусный геном изолируется нуклеосомами и супрессируется. В этом случае транскрипция вирусной генетической информации ограничена и устанавливается латентная инфекция. Установление этого латентного состояния будет зависеть как от вирусных регуляторных белков, так и от состояния механизмов врожденного иммунитета, защищающих ткани. Большинство нейронов не реплицируют свои геномы и не делятся, поэтому, как только в ядре устанавливается «молчащий» вирусный геном, для его сохранения не требуется дальнейшего размножения вируса. Латентное течение инфекции может сохраняться в течение всей жизни хозяина. Воспалительные клетки могут сохраняться в латентно инфицированных ганглиях в течение нескольких месяцев или лет, возможно, в результате непрерывной или частой реактивации низкого уровня и производства вирусных белков в латентно инфицированной ткани. Однако в иммунопатогенезе ЛПИ, как говорилось выше, остается много неясного. Так, непонятно, как выживают нейроны ганглиев при первичной инфекции цитолитическими вирусами, а также почему основным местом локализации являются нейроны периферической нервной системы с очень

редким распространением на ЦНС, находящейся в прямом синаптическом контакте с периферическими нейронами. Латентно инфицированные нейроны могут синтезировать молекулы РНК, которые называют латентно-ассоциированными транскриптами (latency-associated transcripts – LATs). Данные о продукции LATs инфицированными нейронами различными моделями животных разнятся. После заражения кроликов вирусные мутанты, не синтезирующие LATs, индуцируют ЛПИ, при этом спонтанная реактивация заметно снижается. Однако идентификация молекулярных функций LATs по-прежнему остается проблемой. LATs содержат две открытые рамки считывания с потенциалом кодирования двух белков, но секретируются ли эти белки – остается неизвестным [3].

В результате процессов реактивации ЛПИ в сенсорных ганглиях в тканях слизистых оболочек появляются вирусные частицы. Эта репродукция связана отчасти с тем, что вирусный белок ICP47 блокирует презентацию вирусных антигенов молекулами МНС I класса Т-клеткам и тем самым способствует распространению инфекции в эпителии. Эти механизмы создают необходимое время для размножения вируса до того момента, когда инфицированная клетка будет обнаружена, а затем устранена активированными CTL. Установление ЛПИ в нейронах при наличии ИО у вакцинированных животных при пассивной иммунизации вирус-специфическими антителами было продемонстрировано на нескольких моделях мышей [22].

Процессам реактивации способствуют многочисленные триггеры: ультрафиолетовое облучение, стресс, повреждение нервов, использование стероидов, химические вещества, травмы, стоматологическая помощь и др. Однако, несмотря на системную природу большинства стимулов реактивации, только около 0,1% нейронов, содержащих вирусный геном, синтезируют вирусные белки и продуцируют вирусные частицы. Вероятно, что процессы реактивации зависят от количества вирусных геномов в конкретном нейроне. Чем больше геномов, тем больше вероятность реактивации. Глюкокортикоиды обладают выраженными иммуносупрессивными эффектами и одновременно запускают каскад экспрессии генов и реактивацию латентных герпесвирусов. К особенностям развития инфекции, связанной с вирусом ЭБ, необходимо отнести следующие. Развивающийся ИО уничтожает большинство инфицированных клеток, но примерно 0,001% выживают. Они сохраняются в виде В-клеток памяти, которые синтезируют только латентный мембранный белок 2А (LMP-2А) мРНК. Они не экспрессируют рецептор коактиватора для молекул семейства В-7 и, следовательно, не распознаются и не лизируются CTL. Факторы роста окружающей среды стимулируют пролиферацию латентно инфицированных В-лимфоцитов, а неинфицированные В-лимфоциты погибают. Важно понимать, что эти культивируемые «бессмертные» В-клетки (лимфобласты) приобретают иные свойства, чем латентно инфицированные клетки, циркулирующие *in vivo*. Это наиболее понятная модель ЛПИ вируса ЭБ. Эти клетки синтезируют по меньшей мере 10 вирусных белков, включая 6 ядерных белков (EBNAs), 3 вирусных мембранных белка (LMP), небольшие молекулы РНК, EBNA-1 и EBNA-2, и по крайней мере 20 микроРНК. Однако вклад этих вирусных продуктов в трансформацию

Гены	Заболевания
LMP-2A/EBNA-1	лимфома Беркита
EBNA-1, LMP-1	болезнь Ходжкина
LMP-2A, 2B	назофарингеальная карцинома
EBNA-1, 2, 3, 4, 5, 6	инфекционный мононуклеоз
LMP-1, 2A, 2B	лимфобластная лимфома у ВИЧ-инфицированных

Таблица 2. Гены вируса Эпштейн – Барр и заболевания
Table 2. Epstein – Barr latency programs and correlating diseases

неизвестен, так как многие из них не синтезируются при раке человека, связанном с вирусной инфекцией ЭБ (таблица 2) [11, 23, 24].

Чтобы стать В-лимфоцитом памяти, неинфицированный В-лимфоцит должен получить соответствующие сигналы от Т-хелперов в зародышевых центрах лимфоидной ткани. Во время ЛПИ вирусные белки LMP-1 и TMP-2a имитируют все эти этапы, так что инфицированная В-клетка может дифференцироваться в клетку памяти при отсутствии внешних сигналов. Хотя ИС иммунокомпетентных индивидуумов поддерживает CTL, направленные против многих вирусных белков, синтезированных в латентно инфицированных В-клетках, эти клетки не уничтожаются. Некоторые вирусные белки, такие как LMP-1, ингибируют апоптоз, а также иммунное распознавание латентно инфицированных клеток, т.к. пептиды EBNA-1 не представляются Т-лимфоцитам. Когда равновесие между пролиферацией латентно инфицированных В-клеток и ИО, который приводит их к гибели, изменяется (при иммуносупрессии), В-клетки памяти могут индуцировать образование лимфом [25].

Сигналы, которые реактивируют латентное размножение вируса ЭБ у людей, не совсем изучены и понятны. Определенные каскады сигнальной трансдукции, которые приводят к выработке основного вирусного транскрипционного активатора, Zta (также называемого Z, или зебровым белком), возобновляют продуктивную инфекцию. Однако Zta индуцирует полную продуктивную программу только тогда, когда конкретные промоторы метилируются в остатках CpG. Существуют и другие сигнальные пути трансдукции, обеспечивающие реактивирование вируса ЭБ из латентного состояния. Учитывая наличие большого количества белков-активаторов, остается не совсем понятным, почему латентное течение инфекции отличается выраженной стабильностью. Теперь известно, что кодируемый вирусом LMP-2a вносит важный вклад в поддержание ЛПИ путем ингибирования путей трансдукции сигналов тирозинкиназы. Это первый пример вирусного белка, который блокирует реактивацию латентной инфекции. Хотя параметры, вызывающие реактивацию вируса ЭБ, менее четко определены, чем те, которые вызывают реактивацию ВПГ [21, 24].

При abortивном течении инфекции вирусные частицы могут проникать в нечувствительные клетки или в клетки, не способные обеспечить полный репродуктивный цикл или заражение вирусом чувствительных клеток в непроницаемых условиях. Вирусные контакты на поверхности клетки, последующие репродуктивные процессы могут инициировать повреждение мембран, нарушать эндосомы, активировать сигнальные пути, вызывающие апоптоз и выработку провоспалительных цитокинов. В некоторых случаях abortивно инфицированные клетки могут не

распознаваться ИС и, если они не делятся, вирусный геном может сохраняться до тех пор, пока клетка остается живой. В других случаях имеет место репродуктивный цикл вирусов. Иммуногенные эпитопы синтезируются из вирусных белков и распознаются CTL. В этой ситуации, даже если не происходит образования вирусного потомства, развиваются воспалительные реакции [1, 2, 4].

Трансформирующая инфекция – это особый тип ПТИ. В этом случае клетки, инфицированные определенными ДНК-вирусами или ретровирусами, могут приобретать измененные характеристики и начинают размножаться быстрее, чем неинфицированные клетки. В некоторых случаях эти изменения сопровождаются интеграцией вирусной генетической информации в геном хозяина. В других случаях репликация вирусного генома происходит совместно с репликацией клеточного, что способствует индукции опухолеассоциированных процессов [5].

■ ПАТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСОВ

Интенсивность течения ВИ как в отдельных клетках, так и в организмах хозяев связана с вирусной вирулентностью. Современные методы секвенирования и типирования ДНК позволяют установить и ускорить открытие новых генов вирулентности. Необходимо признать и то, что понятие вирулентности носит относительный характер. Так, иммунопатогенез, развивающийся в результате заражения одним штаммом вируса, может резко варьировать в зависимости от пути заражения, от вида, возраста, пола и восприимчивости хозяина. Поэтому при сравнении вирулентности двух схожих вирусов все условия должны быть идентичными. В настоящее время все методы, используемые для оценки вирулентности, можно разделить на молекулярно-генетические, культурально-биохимические, иммунологические, физиологические. Сложностью в характеристике вирулентности вирусов является то, что в живом организме суммарная вирулентность во многом обусловлена эффектами воспалительных процессов, которые невозможно создать в КК. Кроме того, не очевидно, какие вирусные гены способствуют заболеванию. Нет общих «сигнатур», или мотивов, и многие так называемые гены вирулентности кодируют белки с несколькими функциями. Еще одна проблема заключается в том, что важным аспектом вирусной вирулентности являются цитопатический эффект и явные признаки повреждения клеток. Однако вирулентность может носить более тонкий характер, влияя на экспрессию генов хозяина, которые трудно оценить в стандартном анализе с использованием КК [5, 9, 11].

Гены вирулентности требуют тщательного определения с оценкой способности вируса к размножению. Любой дефект, который ухудшает размножение вируса или распространение, приведет к снижению вирулентности, но это остается хотя и важным, но все-таки косвенным признаком снижения вирулентности. Теоретически возможно получение вирусов с более высокой вирулентностью, чем у «диких» штаммов. Таким примером может быть рекомбинантный вирус экстремелии, содержащий ген, кодирующий PL-4. Мутации в предполагаемых генах вирусной вирулентности могут приводить к одному из двух эффектов: одни снижают размножению вируса, в то время как другие способствуют эффективной вирусной репродукции,

но снижают вирулентность. Вирусные мутанты с низкой репродукцией или ее отсутствием у биопробного животного или в КК редко вызывают заболевание просто потому, что они не образуют достаточного вирусного потомства. Однако снижение репродукции далеко не всегда приводит к снижению вирулентности. Возможен вариант, когда отдельные вирусы проявляют нарушенную вирулентность у животных, но в КК сохраняют свою репродукцию. Геномы многих ДНК-вирусов кодируют белки, которые изменяют клеточный цикл с образованием субстратов для синтеза ДНК. Еще одним механизмом, влияющим на геномную репликацию, является кодирование ферментов, необходимых в метаболизме нуклеотидов, таких как тимидинкиназа и рибонуклеотидредуктаза. Эти белки способствуют доступности нуклеотидов в инфицированных клетках и поэтому важны для завершения цикла репродукции вируса. Мутации в этих генах снижают нейровирулентность ВПГ тип 1, потому что мутанты не могут размножаться в нейронах или в любой другой клетке, не способной ликвидировать дефицит нуклеотидов [1, 25].

Некодирующие последовательности генома могут влиять на размножение вируса. Так, авирулентные штаммы живой полиовирусной вакцины Сабина представляют собой вирусы с мутациями в белково-кодирующих последовательностях. Каждый из трех вакцинных серовариантов имеет мутацию в 5' некодирующей вирусной РНК, которая снижает процессы репродукции вируса в мозге. Эти мутации также уменьшают трансляцию РНК вирусного мессенджера в культивируемых клетках нейронного происхождения, но не в других типах клеток. Ослабленные вирусы, несущие эти мутации, по-видимому, не способны к эффективному размножению на начальных этапах в эпителиальных клетках кишечника. Следовательно, гораздо меньше вирусов доступно для гематогенного или нейронного распространения в мозг. Изучение генов вирусной вирулентности выявило большое количество вирусных белков, супрессирующих механизмы врожденного и адаптивного ИО хозяина. Некоторые из этих вирусных белков называются вирокинами (секретируемые вирусные белки, которые имитируют эффекты цитокинов и факторов роста), или вироцепторами (гомологи рецепторов хозяина для этих белков). В большинстве случаев эти белки связываются с клеточными рецепторами или индуцируют образование растворимых иммунных медиаторов, но которые не передают сигнал клетке-хозяину и нивелируют ИО. Мутации в генах, кодирующих любой класс белков, влияют на вирулентность, но эти гены не требуются для размножения вируса в КК. Большинство известных вирокинов и вироцепторов кодируются в геномах ДНК-вирусов. Делеция гена ВПГ тип 1, кодирующего белок ICP34.5, приводит к образованию мутантного вируса, низковирулентного, что практически невозможно определить LD50, даже при его непосредственном введении в мозг мышей. Такие мутанты могут размножаться в некоторых типах клеток, но не могут реплицироваться в постмитотических нейронах. ICP34.5 имеет множество функций, включая противодействие активации гена IFN- β и противодействие врожденной противовирусной активности протеинкиназы, активированной РНК (protein kinase, RNA activated – PKR). ICP34.5 реанимирует трансляцию в инфицированных клетках, способствуя дефосфорилированию трансляционного

белка eIF2a. Такие авирулентные вирусы рассматриваются в качестве агентов для селективного уничтожения опухолевых клеток головного мозга. Мутация отдельных вирусных генов нарушает распространение от периферических участков инокуляции к органу, в котором индуцируется репродукция вируса и инфекционный процесс. Например, после внутримышечной инокуляции мышам реовирус 1 типа мигрирует в ЦНС через кровь, в то время как реовирус 3 типа распространяется по неврологическим путям. Изучение рекомбинантов этих вирусов показало, что вирусный капсидный белок s1 распознает клеточный рецептор, определяет путь распространения. Вирусы с изменениями в этом белке отличаются низкой нейроинвазией и нейровирулентностью [11, 15].

Кроме белка вирусной оболочки s1 в процессы нейроинвазивности вовлечены и другие белки. Например, изменение одной аминокислоты в IgD ВПГ 1 типа блокирует его распространение от нейрона к нейрону в ЦНС после введения вируса в подушечку лапки мыши. Аналогичные исследования нейроинвазивных и ненейроинвазивных штаммов буньявирусов показали, что гликопротеин G1 является важным фактором проникновения вирусов в мозг с периферических отделов. Можно предположить, что эти вирусные гликопротеины, обеспечивающие инвазию вируса в другие клетки, облегчают прямой доступ вируса к нервным окончаниям, однако механизмы, с помощью которых они управляют нейроинвазией, остаются неизвестными [26, 27].

Итак, как видим, существуют различные модели вирусных инфекций, формирование различных вариантов вирулентности и разнообразие белков, связанных с вирулентностью. Все это отражается на многообразии вариантов течения инфекционного процесса. Существуют как ярко выраженные клинические симптомы, так и стертая симптоматика. Такие варианты, скорее всего, связаны с появлением молекул белков, которые не нарушают состояние клеток хозяина и тем самым обеспечивают более поздние изменения со стороны ИС хозяина.

■ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Результатом ВИ является лизис клеток, вызываемый в большинстве случаев сложноустроенными вирусами. Разрушение клеточной мембраны хозяина сопровождается выделением вирусного потомства и гибелью инфицированной клетки. Этому способствуют гидрофобные вирусные белки – виропорины, которые нарушают целостность клеточной плазматической мембраны и тем самым способствуют выходу вирусного потомства. Виропорины приводят к дисрегуляции ионного баланса в клетке. Свойствами виропоринов обладают белок вируса гриппа М2, белок пикорнавируса 2В и белок ВГС р7. Повреждение клеток и тканей сопровождается развитием воспалительных процессов, которые преимущественно вызываются цитотоксическими лимфоцитами. У мышей, лишенных CTL, белков-перфоринов, развиваются незначительные повреждения клеток и тканей. Повреждение тканей могут вызывать и CD4+ Т-лимфоциты, которые секретируют гораздо большее количество цитокинов, что приводит к активации разнообразных клеток с эффекторными функциями.

Большинство рекрутированных клеток – нейтрофилы, мононуклеары, которые, секретировав протеолитические ферменты, активные формы кислорода (АФК), свободные нитроксидные радикалы, TNF- α , вызывают повреждение тканей. Субпопуляция CD4+ Th1-лимфоцитов, продуцируя провоспалительные цитокины: IL-2, IFN- β и TNF- α , являются причиной демиелинизации у нескольких моделей мышей с развитием вирус-индуцированного рассеянного склероза. В этом случае провоспалительные цитокины активируют Мф и микроглиальные клетки, которые и опосредуют демиелинизацию нейронов. АФК, нитроксидные радикалы, TNF- α , IL-1 β разрушают олигодендроциты, являющиеся источником миелина [4, 12].

Цитокины IL-4, IL-5 и IL-10, секретируемые CD4+ Th2-клетками, способствуют синтезу антител, активации и накоплению эозинофилов. Но эти цитокины, как оказалось, вовлечены в иммунопатогенез некоторых вирусных респираторных заболеваний. Так, респираторно-синцитиальный вирус является важной этиологической причиной заболеваний нижних дыхательных путей у младенцев и пожилых людей. Модель такого заболевания была продемонстрирована на иммуносупрессированных мышах [23].

В поддержании иммунного гомеостаза значимая роль принадлежит антителам, нейтрализующим вирусные частицы. Иммунные комплексы могут накапливаться до высоких концентраций при интенсивном размножении вирусов. Такие комплексы не элиминируются, а продолжают циркулировать в периферической крови с последующим депонированием в малых капиллярах и вызывать поражение с участием системы комплемента [10].

Важным принципом иммунной защиты является то, что размножение вируса вызывает быстрый, специфический и интегрированный ответ макроорганизма для сдерживания инфекции. Как правило, выраженность этого ответа пропорциональна количеству образующихся вирусных частиц. При элиминировании патогена воспаление подавляется или ограничивается. Как именно определяется этот порог, до конца не понятно, но если он нарушается или ИО не пропорционален инфекции, то крупномасштабная репродукция вирусов, системная секреция провоспалительных цитокинов, медиаторов стресса могут супрессировать ИС хозяина. Такой вариант иммунопатологии характеризуется как системная воспалительная реакция (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), или как «цитокиновый шторм». Именно к таким реакциям были отнесены летальные последствия инфекции вируса гриппа 1918 года и пандемии, связанной с COVID-19, для здоровых людей в возрасте от 15 до 45 лет [3, 10].

Еще одним вариантом ИО на вирусную инфекцию может быть гетерологичный Т-клеточный ИО. В большинстве случаев имеет место развитие адекватного ИО на вирусную нагрузку с образованием клеток памяти. Однако оказалось, что клетки памяти отличаются различной специфичностью. Первым пониманием этого были клинические наблюдения, которые показали, что одни и те же инфекции могут протекать у разных людей чрезвычайно вариационно. Эксперименты с генетически идентичными мышами показали, что именно с клетками памяти связаны вариационности исхода новых инфекций. Такое явление характеризуется как гетерологичный Т-клеточный иммунитет. Так, Т-клетки памяти,

специфичные для конкретного эпитопа вируса, могут быть активированы при заражении совершенно неродственным вирусом. Активация Т-клеток памяти, которые не адаптированы к «новому» патогену, может вызвать неадекватный или плохо скоординированный ИО. При иммунизации мышей против одного из нескольких вирусов животные защищены от этого вируса и лишь частично от близкородственных, т.е. гетерологичная защита отсутствует. Так, антитела к вирусу аренавирусного лимфоцитарного хориоменингита обеспечивают выраженную защиту от вируса поксвирусной вакцины, но не наоборот. Значение этих полученных результатов для практики трудно переоценить. Например, пациенты с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом ЭБ, могут давать сильный Т-клеточный ответ на определенный эпитоп вируса гриппа, а не типичный ответ на иммунодоминантный эпитоп вируса ЭБ. По-видимому, такая иммунологическая картина наблюдается у лиц с вирусной инфекцией ЭБ, которая активировала Т-клетки памяти, образовавшиеся после перенесенной гриппозной инфекции. У таких людей отмечалось более тяжелое течение мононуклеоза, часто даже более тяжелое, чем у лиц, которые не инфицированы вирусом гриппа. Перекрестная реактивация Т-клеток гетерологичными вирусами встречается чаще, чем обычно ожидается, но, к сожалению, еще не совсем понятна. Часть этой проблемы является результатом работы с мышинными моделями. Мыши, как правило, заражаются одним вирусом, исследуются интересные параметры, а после эксперимента мыши усыпляются. То есть большинство экспериментальных мышей не имеют «иммунной истории» к другим инфекциям [7, 12].

Некоторые вирусные белки являются мощными Т-клеточными митогенами, суперантигенами. Эти белки взаимодействуют с V β -цепью ТКР, а не с антиген-связывающим сайтом, как в типичных взаимодействиях рецепторов МНС и Т-клеток. Примерно от 2 до 20% всех Т-клеток экспрессируют V β -цепь, которая связывает суперантиген. Эти вирусные белки замыкают взаимодействие пептидного комплекса МНС II класса и Т-лимфоцита. Следствием этого взаимодействия является активация небольшого количества субпопуляции Т-лимфоцитов (от 0,001 до 0,01% Т-клеток обычно реагируют на данный антиген). При активации суперантигеном Т-лимфоцитов, экспрессирующих V β -цепь, с которой они связываются, активируются и размножаются независимо от специфичности около 20% субпопуляции Т-лимфоцитов. Все известные суперантигены являются микробными продуктами, образующимися после перенесенной вирусной инфекции. Наиболее изученный суперантиген кодируется в области U3 вируса опухоли молочной железы мыши с длинными терминальными повторами. Этот ретровирус эффективно передается от матери к потомству через молоко. Однако вирус плохо размножается в большинстве тканей матери. Когда В-лимфоциты эпителия тонкой кишки новорожденных мышат инфицированы, вирусный суперантиген распознается Т-лимфоцитами с V β -цепью. Следовательно, активируется чрезвычайно большое количество Т-клеток, около 20%. Продуцируемые факторы роста, другие молекулы стимулируют пролиферацию инфицированных В-клеток. Эти клетки переносят вирус к молочной железе, усиливая вероятность его передачи потомству мышат, увеличивая риск образования опухоли [12, 16].

Еще одной важной особенностью вирусных инфекций является иммуносупрессия, которая может варьировать от легкого и довольно специфического снижения уровня иммунной защиты до выраженного, глобального ингибирования ИО с развитием анергии. Это подтверждается высоким уровнем ежегодной детской смертности, вызванным вирусом кори в развивающихся странах, которая является следствием оппортунистических инфекций. Способность вируса кори супрессировать ИО при заражении очень небольшой части лимфоцитов (только около 2% от общего числа Т-клеток заражаются на пике вирусемии) по-прежнему остается до конца не выясненной. В настоящее время общепризнано, что контаминирование вирусом кори Мф и ДК может иметь решающее значение для транзитной иммуносупрессии, вызванной этим вирусом. Одним из первых доказательств важной роли ДК в иммуносупрессии ИО было следующее наблюдение: инфицирование АПК вирусом кори приводило к снижению секреции IL-12, что необходимо для дифференцировки «наивных» Т-лимфоцитов в Th-1 типа и развития клеточно опосредованного ИО. При снижении секреции IL-12 ДК супрессируется цитолитический ответ со стороны CTL, снижается пролиферация и других субпопуляций Т-лимфоцитов. Таким образом, в этой ситуации причиной иммуносупрессии является нарушение дифференцировки «наивных» Т-лимфоцитов, вследствие снижения секреции IL-12. У макак, инфицированных вирусом кори, наблюдается снижение IL-12 и повышение IL-4. Концентрации IL-12 также значительно снижаются в крови инфицированных вирусом кори людей [12, 16].

В отдельных исследованиях было показано, что при связывании IFN с клеточными рецепторами белки STAT1 быстро фосфорилируются и гомодимеризируются, что в результате позволяет белку связываться с элементами интерферонового ответа в промоторах генов. Примечательно, что заражение рядом вирусов исключает ядерную локализацию фосфорилированных STAT1 и STAT2, тем самым препятствует эффективной активации генов интерферона [20, 26].

Другие механизмы, которые были выявлены при транзитной иммуносупрессии, вызванной вирусом кори, включают нарушение развития инфицированных предшественников ДК и снижение пролиферации инфицированных Т- и В-лимфоцитов из-за остановки клеточного цикла. Транзитная иммуносупрессия у лиц с коревой инфекцией сопровождается выраженным снижением количества лейкоцитов в периферической крови. А восстановление после иммуносупрессии напрямую коррелирует со скоростью гемопоэза. Это наблюдение отчасти объясняет, почему маленькие дети выздоравливают после перенесенной инфекции быстрее, чем дети старшего возраста или взрослые. Разнообразие различных механизмов, индуцированных этим относительно простым вирусом (кодирующим только девять белков), подчеркивает их эволюционную вариабельность, которая необходима для нарушения иммунного гомеостаза хозяина [13, 23].

Многие вирусные инфекции сопровождаются развитием опухолеассоциированных процессов. Так, до 20% всех видов рака человека связаны с вирусными инфекциями. А для некоторых видов рака, включая рак печени и рак шейки матки, вирусы являются основной причиной. Более того, история биологии рака во многом является

историей вирусологии: открытие опухолевых супрессоров, онкогенов произошло в результате изучения ДНК и РНК опухолевых вирусов [5, 14].

Еще одним следствием развития ИО являются аутоиммунные реакции, результат молекулярной мимикрии. Предлагается несколько вариантов, которые способствуют развитию ПВИО с аутоиммунным компонентом. Это может быть следствием репродукции цитолитических вирусов с выделением и последующим распознаванием собственных антигенов макроорганизма, которые в норме изолируются от ИС. Кроме того, цитокины, иммунные комплексы активируют протеазы АПК, тем самым способствуя распознаванию собственных антигенов. Во время сборки вирусных частиц белки хозяина, которые ранее не распознавались ИС, упаковываются в частицы, которые ИС регистрирует как чужеродные. Гипотеза «молекулярной мимикрии» предполагает перекрестную реактивность между конкретным вирусом и эпитопом хозяина. Это предположение основано на двух наблюдениях. Во-первых, отдельные индивидуумы имеют Т-лимфоциты с аутореактивными свойствами, но аутоиммунные реакции они вызывают редко, потому что для их активации не используется костимуляция. Во-вторых, вирусы и белковые молекулы человека могут иметь общие антигенные детерминанты. При развитии инфекционного процесса имеет место активация ИКК с атакой собственных клеток макроорганизма, даже если они не инфицированы. Однако прямых доказательств этой гипотезы нет, что является следствием длительного интервала между иммунологическими событиями и появлением клинических симптомов. Однако эксперименты на трансгенных мышах, в которых продукты чужеродных генов экспрессируются как собственные антигены, показали, что это возможно. Поэтому считается, что в сложном иммунопатогенезе ряда заболеваний (рассеянный склероз, стромальный кератит и др.) после перенесенной вирусной инфекции развиваются аутоиммунные реакции [1, 14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исход ВИ зависит от многих факторов, но в первую очередь он определяется состоянием иммунного гомеостаза макроорганизма и вирулентностью вируса. Острое течение инфекций развивается вследствие быстрого модулирования в течение короткого периода времени механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Обычно течение таких инфекций блокируется механизмами врожденного иммунитета, а механизмы адаптивного иммунитета элиминируют вирус из организма. Проявление клинической симптоматики зависит от скорости размножения вируса и эффективности иммунологических механизмов. Для поддержания в

популяции острого течения инфекции необходимы новые хозяева, поскольку иммунологическая память ограничивает период пребывания вируса у конкретного хозяина. Хронические, персистирующие инфекции формируются, когда практически все иммунологические механизмы неэффективны, причем часто в течение длительного периода времени. При некоторых персистирующих инфекциях (ВГВ и ВГС и др.) низкий уровень размножения вируса равен скорости его элиминации. Такое ПТИ может продолжаться длительный период времени при активном функционировании ИС. При ПТИ вирусам необязательно переходить от одного хозяина к другому, так как инфекционный процесс поддерживается образованием новых вирусных частиц, а также их передачей новым хозяевам. Течение инфекционного процесса может быть определяющим в характеристике семейства вирусов. Так, вирус гриппа обычно вызывает острую инфекцию, ВПГ тип 1 – пожизненное персистирование, а для некоторых инфекций характерно как острое, так и персистирующее течение. Как вирус будет размножаться в организме, проявляется достаточно быстро. Это связано с адаптацией генома вируса в макроорганизме. По сути иммунопатогенез является селективным механизмом в выборе вариантов течения инфекции, однако это остается предметом новых исследований и дискуссий. Одна из гипотез заключается в том, что между вирусом и ИС макроорганизма формируется симбиоз, без нанесения вреда хозяину. Симбиоз является рецептом стабильности, но известно, что многие ВИ выходят за границы стабильности. Поэтому другая гипотеза утверждает, что заболевание является необходимым процессом в передаче вируса в ходе развития эволюционных взаимоотношений. Нанесение краткосрочного вреда хозяину способствует долгосрочному сохранению вируса в популяции. Однако выбор вариантов течения вирусных инфекций может работать самым неожиданным образом. Более того, совместное культивирование в макроорганизме может влиять на их биологию и изменять течение инфекции, которое может проявляться системной или местной иммуносупрессией, случайной индукцией ИО, связанного с ранее сформировавшейся иммунологической памятью на второстепенные антигены.

Таким образом, несмотря на серьезные достижения в понимании иммунопатогенеза, вариантов течения ВИ, остается много неясного. Видимо, решение проблемы требует полноценной индивидуальной иммунологической оценки каждого индивидуума, что позволит прогнозировать варианты течения ВИ. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22:176-184. doi: 10.1016/j.chom.2014.05.004
- Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;269(7):269rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641
- Li G. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis. *Enzyme Microb Technol*. 2017;106:97-105. doi: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
- Griffin DE. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016;10(8):282-291. doi: 10.3390/v8100282
- Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology*, 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA.
- Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37-50. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
- Katze MG, Korth MJ, Law GL, et al. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology*. 2016. Academic Press, San Diego, CA.

8. Wacleche VS, Landay A, Routy JP, Ancuta P. The Th17 Lineage: From Barrier Surfaces Homeostasis to Autoimmunity, Cancer, and HIV-1 Pathogenesis. *Viruses*. 2017;10(9):303-312. doi: 10.3390/v9100303
9. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674-681. doi: 10.1016/j.chom.2016.09.014
10. Mok YK, Swaminathan K, Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229-237. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
11. Hadjidj R, Badis A, Mechri S, et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A. *Int J Biol Macromol*. 2018;114:1033-1048. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
12. Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*. 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA.
13. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):e100941. doi: 10.15252/embj.2018100941
14. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19:150-158. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.010
15. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;19:155. doi: 10.3389/fcell.2018.00155
16. Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341-2356. doi: 10.1074/mcp.M114.047068
17. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity in with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035-1045. doi: 10.1038/s41590-019-0408-z
18. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550(7674):124-127. doi: 10.1038/nature24039
19. Kurotaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;3(15):149-159. doi: 10.1038/nri3802
20. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy. *Cells*. 2021;10(8):20-22. doi: 10.3390/cells10082022
21. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:9914854. doi: 10.1155/2021/9914854
22. Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229-237. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018
23. Jeong YJ, Baek SC, Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents. *Int J Biol Macromol*. 2018;108:808-816. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173
24. van Gent M, Braem SG, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. doi: 10.1371/journal.ppat.1003960
25. Fleming-Davies AE, Williams PD, Dhondt AA, et al. Incomplete host immunity favors the evolution of virulence in an emergent pathogen. *Science*. 2018;359:1030-1033. doi: 10.1126 / science.aao2140
26. Lee S, Liu H, Wilen CB, et al. A secreted viral nonstructural protein deters intestinal norovirus pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):845-857.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.04.005845-857.
27. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345-351. doi: 10.1016/j.it.2014.05.004