

Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет*

Данный обзор литературы посвящен актуальному направлению современной иммунологии-механизмам противовирусного иммунитета. Анализируется изменчивость и иммуногенность вирусных белков, неспецифические механизмы резистентности человека (барьеры, фагоциты, распознающие молекулы, интерфероны, система комплемента), а также гуморальные и клеточные закономерности адаптивного иммунитета, подходы к оценке противовирусного иммунитета, основы формирования иммунопатологии.

Ключевые слова: противовирусный иммунитет, микро-и макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, система комплемента, интерфероны, интерлейкины, гуморальный и клеточный иммунный ответ, иммунопатология.

Вирусы характеризуются необычайным генетическим разнообразием и изменчивостью. Их геном кодирует от нескольких до десятков простых и сложных белков, обладающих иммуногенностью (4, 7, 39). В противостоянии атаке вирусов и контроле вирусной инфекции в организме отдельного индивидуума и популяции человека комплексно задействуется весь арсенал неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета. На молекулярно-клеточном уровне множественные взаимодействия вирусов в системе паразит-хозяин вызывают разнообразные и многоуровневые ответы со стороны клеточных и гуморальных механизмов (4,6,50). В процессе репликации генома и репродукции вирусов в клетках и органах хозяина, они в определенном порядке экспрессируют специфичный для каждого вида спектр (профиль) регуляторных (неструктурных) и структурных белков, которые в свою очередь анализируются и распознаются иммунной системой как чужеродные.

Наименьшая часть молекул антигенов вирусов, обладающая иммунологической специфичностью и индуцирующая иммунный ответ, называется эпитопом или антигенной детерминантой (АД). Различают конформационные, линейные, В-и Т-клеточные эпитопы. Термином «сайт» обозначают конкретный участок определенного полипептида (антигена), с которым взаимодействуют специфичные ему антитела и/или рецепторы Т-лимфоцитов. Определенные эпитопы поверхностных и внутренних белков вирусов индуцируют образование вирусспецифических антител, а также стимулируют образование клонов эффекторных (цитотоксических Т-лимфоцитов-ЦТЛ и эффекторов гиперчувствительности замедленного типа-ГЗТ) и регуляторных Т-CD4+CD25+ Т-лимфоцитов (4, 8). Это обеспечивает формирование противовирусного иммунитета, адекватного активности инфекционного процесса и способного достигнуть стерилизующего эффекта в отношении вызвавшего его инфекционного агента. Другие антигены вирусов не способны индуцировать протективный иммунитет, однако их обнаружение и количественная оценка в

биологических жидкостях больного может быть полезно для диагностики и оценки тяжести заболевания.

Факторы неспецифической защиты. Кожа (эпидермис, жирные и молочная кислоты, рН) и слизистые (эпителий, ингибиторные компоненты слизи, рН), являются важными барьерами на пути проникновения вирусов в организм. Попадание в организм вирусных частиц не равнозначно инфицированию. Для возникновения и развития вирусной инфекции необходимо ряд условий. Во-первых-инфекционность поступивших вирусных частиц, т.е. способность внедряться в клетки и репродуцироваться. Известно, что под влиянием условий окружающей среды она довольно быстро утрачивается. Во-вторых – чувствительность клеток индивидуума к инфекции в целом и конкретному инфекционному агенту в частности. В-третьих – это количество жизнестойких инфекционных вирионов, внедрившихся в организм. Степень чувствительности людей к вирусам в популяции варьирует. В первую очередь она зависит от наличия и уровня экспрессии клетками входных ворот рецепторов, комплементарных поверхностным белкам и нуклеиновым кислотам вирионов (2, 8). Проникновение и интенсивность инфицирования локальной популяции эпителиальных клеток вирусом лимитируется именно этим фактором. Если инфицирование (прикрепление и проникновение вируса в клетку) состоялось, то в ответ на его внедрение в организме происходят множественные и многоэтапные изменения с участием молекул, клеток и органов, регуляторных и эффекторных систем. Основной их целью является эффективная организация отражения возникшей для организма угрозы. На ранних этапах инфекции они носят неспецифический характер. К факторам иммунологической неспецифической противовирусной защиты относятся гуморальные (интерфероны, интерлейкины, хемокины, система комплемента, естественные антитела) и клеточные (toll-like рецепторы, рецепторы цитокинов, естественные киллеры – НК-клетки, моноциты и макрофаги, дендритные клетки-ДК) факторы (22).

Интерфероны. Система интерферонов, вероятно, является главным неспецифическим гуморальным фактором противовирусной защиты. Это группа низкомолекулярных белков, синтезируемых клетками-мишенями при взаимодействии с ними вирусных частиц (вирионов) или их компонентов (нуклеиновых кислот, белков). Имеется три главных типа интерферонов – альфа-, бета-и гамма (2,5,19) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика основных типов интерферонов человека

Типы интерферонов			
Свойства	альфа	бета	гамма
Синонимы	лейкоцитарный тип 1	фибробластный тип 1	иммунный тип 2
Гены	более 20	один	один
Хромосомы	9	9	12
Стабильность при рН2	стабилен	стабилен	лабилен
Активная форма	мономерная	мономерная	димерная
Гликозилирование	нет	нет	да
Тип рецептора	тип 1	тип 1	тип 2
Индукторы	РНК > ДНК вирусы дцРНК	РНК > ДНК вирус дцРНК	антигены митогены ИЛ 12
Иммунорегуляция	мол. I класса	мол. I класса	мол. II класса
Клетки-продуценты	лейкоциты эпителиоциты	фибробласты эпителиоциты	лимфоциты НК-клетки

Биосинтез интерферонов начинается со связывания вирионов с мембранными рецепторами клеток. Возникающий при этом мембранный сигнал, адресуется в ядро клетки и запускает транскрипцию генов соответствующих интерферонов. В результате синтезируются мРНК, затем на рибосомах происходит трансляция полипептидных цепей интерферонов. Они не обладают прямым противовирусным эффектом, синтезируются, секретируются и проявляют биологический эффект преимущественно локально или переносятся с кровью или лимфой на расстояние, воздействуют на многие типы клеток с разными функциями. Этим и объясняются множественные биологические эффекты, вызываемые ими. Основным биологическим эффектом цитокинов является ингибирование репродукции вирусов и некоторых иных патогенов, а также пролиферации опухолевых клеток. Второй стороной их биологической активности является иммуномодулирующая. Они модифицируют функцию многих типов клеток иммунной системы – макрофагов, естественных киллеров, Т-и В-лимфоцитов, повышают экспрессию молекул ГКГ I и II классов, усиливают продукцию других цитокинов и антител (2, 27, 47).

Интерферон-альфа синтезируется лейкоцитами на ранних этапах инфекции и поэтому относится к первой линии защиты организма. Его биосинтез повышается при бактериальных и паразитарных инфекциях. Другие цитокины – ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО и ростовые факторы оказывают стимулирующий эффект на синтез альфа интерферона. Интерферон бета синтезируется фибробластами, также в ответ на инфекцию и иные стимулы. К интерферонам 1-го типа также относятся интерфероны дельта (Инф-д), омега (Инф-о) и тау-интерферон (Ифн-т). Интерферон-альфа выявлен в трофобластах и участвует в механизмах естественной защиты эмбриона при имплантации в матку. В настоящее время известны варианты Ифн-альфа – А1-А8, А10, А13, А14, А16, А17, А21 и А22. Наиболее изучен из них Ифн-а2, преимущественно продуцируемый макрофагами. Высокий уровень экспрессии его генов выявлен в клетках лимфоидных органах и головного мозга. Препараты Инф-а2 обладают противовирусной, антипролиферативной, противораковой и иммуномодулирующей активностью. Транскрипция генов, кодирующих альфа-интерфероны, ассоциируется с механизмами фосфорилирования, димеризации, транслокации в клеточное ядро и связывания с промотором фактора регуляции ИФН – IRF (36). В зависимости от времени начала биосинтеза интерферонов после воздействия индукторов выделяют «ранние» и «поздние» гены Ифн-а. Недавно выявлен новый вариант альфа-интерферона-к-Ифн, который продуцируется кератиноцитами кожи (5, 22, 43).

Интерферон гамма или «иммунный интерферон» относится к специфическим факторам защиты. Он является продуктом и участником антиген-специфического иммунного ответа, так как синтезируется ограниченным спектром клеток, преимущественно вирусспецифическими клонами Т-лимфоцитов, а также NK/NK-Т клетками после их активации. Активация последних индуцируется ИЛ-12, продуцируемым активированными макрофагами и ДК в ходе иммунного ответа. Биосинтез его повышается под влиянием ИЛ-2 и эстрогенов (2, 22, 48).

В последнее время выявлен новый класс регуляторных интерфероноподобных белков-лимитинов. Они на 30% гомологичны интерферонам, способны связываться с рецепторами интерферонов, также подавляют пролиферацию Т-клеток, стимулируют активность NK-клеток, индуцируют экспрессию IRF-1 и протеинкиназ семейств JAK1 и Tyk2 (3, 14).

Рецепторы интерферонов. На мембране клеток имеется два типа рецепторов для интерферонов. Большинство из них являются гетеродимерами и состоят из трех фрагментов (доменов) – внеклеточного (лиганда), трансмембранного и внутриклеточного (сигнального) доменов. Характерным свойством их является рецепция только видоспецифических молекул интерферонов (18, 28). При связывании молекул интерферонов с внеклеточным распознающим доменом рецептора формируется активационный мембранный сигнал, передающийся посредством трансмембранной части к внутриклеточному (сигнальному) домену. Этот домен функционирует в ассоциации с группой внутриклеточных сигнальных молекул, таких как JAK – STAT (белков трансдукторов сигналов и транскрипции) действующих в каскадной манере и обеспечивающих проведение и усиление сигнала с мембраны в ядро клетки. В основе формирования сигнала лежит активация этим доменом цитозольных тирозиновых киназ семейства JAK, которые затем фосфорилируют STAT белки. Комплекс фосфорилированных STAT белков мигрирует в ядро и селективно усиливает транскрипцию группы генов, контролирующей биосинтез от 50 до 100 полипептидов с разными функциями. Время, необходимое для формирования на мембране и проведения в ядро внутриклеточного сигнала, составляет не более 1-й минуты. Большинство из продуцируемых белков интерферируют с процессами репликации вирусов в клетке. Различные вирусы ингибируются под влиянием интерферонов разными путями: а) на уровне репликации и транскрипции генома; б) стабилизации мРНК; в) трансляции вирусспецифических белков. Непрямыми эффектами биологического действия интерферонов является стимуляция экспрессии соматическими и иммунокомпетентными клетками молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС I и II классов) (1, 48, 68).

Толл (toll-like) рецепторы – семейство молекул, состоящее из 11 трансмембранных одноцепочечных белков-рецепторов со сходным строением (31). Имеют внеклеточную (19-25 tandemно-повторяющихся участков с повышенным содержанием лейцина), трансмембранную и внутриклеточную (гомологичную внутриклеточному домену ИЛ-1) (14,22) части. Фрагменты этих рецепторов напрямую взаимодействует с ПАМП микроорганизмов, образуя активационные комплексы. Проведение активационного сигнала, индуцированного этими рецепторами, происходит с участием нескольких вспомогательных молекул-CD11/CD18, CD14, MD2, ЛСБ и др.(23) (табл. 2).

Таблица 2

Толл-рецепторы, лиганды (ПАМП), вирусы

Тип рецептора	Лиганд	Патоген
TLR-2	липопротеины, липопептиды	ЦМВ
TLR-3	двуспиральная РНК	РСВ, ЦМВ
TLR-4	гликолипиды, РНК	РСВ
TLR-7	одноцепочечная РНК	однонитевые вирусы
TLR-8	- * -	однонитевые вирусы
TLR-9	СрG мотивы	двунитевые ДНК

Общим свойством всех толл-рецепторов является их способность взаимодействовать со структурами вирусов – белками, гликопротеидами, липопротеидами, РНК и ДНК, формирование и проведение в ядро активационного сигнала, ведущего к повышению защитных неспецифических механизмов организма, в частности воспалительной реакции. Это, в конечном итоге, обеспечивает гибель и элиминацию патогена. Указанные рецепторы экспрессированы на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, ДК, НК-клетках и, в меньшей степени, на эозинофилах, Т-и В-лимфоцитах. Имеется взаимосвязь между толл-рецепторами и системой интерферонов. Пять типов толл-рецепторов (3, 4, 7-9) участвуют в индукции биосинтеза трех основных классов интерферонов (28, 67). В основе причин тяжелого течения и летального исхода человека от многих инфекций могут лежать дефекты толл-рецепторов, а также протеинкиназы, ассоциированной с рецептором ИЛ-1 (IRAK) (31,36).

Противовирусное состояние клетки. Множественные и многоуровневые биологические эффекты интерферонов на клетки организма суммируются с формированием так называемого «противовирусного состояния». Это состояние обусловлено синтезом двух ферментов, ингибирующих клеткой репродукцию вирусов. Один из них — 2'5'-олигоденилатсинтетаза-активирует внутриклеточную рибонуклеазу, разрушающую молекулы РНК вируса, что снижает как их количественное содержание, так и интенсивность синтеза вирусных мРНК. Другой – протеинкиназа-катализирует фосфорилирование фактора элонгации eIF2a, и таким образом ингибирует процесс образования белков (2, 5). Хотя в результате этого клетка может погибнуть, но и репродукция вируса будет остановлена. Это состояние клеток, однажды индуцированное, неспецифически защищает их от проникновения широкого круга вирусов. Биологический эффект интерферонов осуществляется в три стадии: 1) индукции, в результате которой происходит дерепрессия генов интерферонов; 2) биосинтеза и секреции молекул интерферонов; 3) взаимодействия молекул интерферонов с рецепторами окружающих клеток (5, 21, 27).

Биологическая роль интерферонов в вирусной инфекции хорошо продемонстрирована на примере животных с нокаутом генов, контролирующих экспрессию рецепторов интерферонов. Животные с утраченной экспрессией данного типа рецептора высокочувствительны к большинству вирусов. Причем наибольший эффект достигался при дефекте рецептора первого типа для альфа-и бета-, но не рецептора второго типа гамма-интерферона, что подчеркивает большую значимость полноценности неспецифических механизмов в резистентности к вирусной инфекции, особенно на ее ранних этапах.

Цитокины и хемокины. Другие цитокины, помимо интерферонов, также играют важную роль в защите от экспансии вирусов. Провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а), ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 оказывают

противовирусный эффект как *in vivo*, так и *in vitro*. Прodуцируются они преимущественно активированными макрофагами. Активированные вирусами эпителио-и эндотелиоциты также способны их продуцировать. Важное значение играют цитокины, продуцируемые субпопуляциями CD4Th1 и CD4Th2 типа. Доминирование последних является предрасполагающим фактором в чувствительности к инфекции (10, 17, 18, 22).

Естественные киллеры. НК – клетки-большие гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов. В их цитоплазме содержатся гранулы с белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишеней пор (каналов), и гранзимами (белками, инициирующими апоптоз) (9, 16, 34). Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия последних с клетками-мишенями (инфицированными вирусом или опухолевыми). Противовирусный эффект этих клеток также неспецифичен. На поверхности мембраны НК-клеток имеется два типа рецепторов – активационный и ингибиторный. Ингибиторный рецептор распознает широкий спектр молекул I класса гистосовместимости, экспрессированных на соматических клетках. При этом взаимодействии на мембране НК-клеток возникает ингибиторный сигнал, который и предупреждает лизис клеток-мишеней. Так нормальные соматические клетки защищаются от повреждающего действия естественных киллеров, т.е. они могут активировать ингибиторный рецептор (27, 28, 30). Инфицированные же вирусом клетки-мишени, как правило, характеризуются сниженной экспрессией молекул I класса на своей поверхности. Естественно, что такие клетки-мишени эффективнее распознаются активационным рецептором этих клеток. А так как ингибиторный сигнал при этом недостаточен или вовсе отсутствует, то, естественно, формирование активационного сигнала превалирует (рис. 1). В результате происходит быстрое прикрепление НК-клеток к поверхности клетки-мишени, из гранул высвобождаются молекулы перфорины, которые достигают мембраны, инфицированной вирусом клетки, и вызывают ее повреждение путем образования трансмембранного канала. Через это отверстие в цитоплазму клетки-мишени проникают белки-гранзимы, запускающие механизм апоптоза. Клетки-мишени при этом погибают. Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания НК-клеток в периферической крови больных (35,49). Эти лимфоциты не формируют клеток памяти, а их функциональная активность регулируется интерферонами (альфа, бета) и некоторыми другими цитокинами. В дополнение к неспецифическому механизму они принимают участие в механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности, фиксируясь посредством Fc-рецепторов на клетках-мишенях, сенсibilизированных антителами (47, 55).

Моноциты и макрофаги. Моноциты и макрофаги являются одними из первых типов клеток, которые сталкиваются с вирионами в разных анатомических областях организма. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что макрофаги играют важную роль в резистентности организма к вирусной инфекции. Например, новорожденные мыши высокочувствительны к вирусу герпеса 1-го типа вследствие дефектов макрофагов и их неспособности

предотвратить репликацию вируса. Взрослые животные с низким количеством макрофагов также более восприимчивы ко многим вирусам (5, 43).

Макрофаги обеспечивают противовирусную резистентность несколькими путями: а) факторы внутриклеточной вирулицидности макрофагов не позволяют вирусам реплицироваться в них. Более высокой резистентностью и вирулицидной активностью обладают макрофаги, активированные гамма-интерфероном (48,55). Некоторые виды вирусов реплицируются или, по крайней мере, выживают внутри макрофагов, что может быть источником распространения инфекции; б) антителозависимой и непосредственной клеточной цитотоксичностью; г) продукцией интерферонов, других цитокинов и белков системы комплемента, обладающих противовирусными свойствами (43, 45).

Дендритные клетки-специализированные клетки иммунной системы организма, сконцентрированные в селезенке, лимфатических узлах и коже. Они составляют менее 1% всех клеток этих органов. Образуются из предшественников в костном мозге и относятся к системе мононуклеарных фагоцитов. ДК ответственны за презентацию чужеродных антигенов как CD4+ Т – лимфоцитам хелперам, так и CD8+ Т-лимфоцитам, включая наивные Т-клетки, т.е., которые ранее не встречались с вирусом (8, 10, 22). Среди профессиональных антиген-презентирующих клеток они наиболее эффективны в праймировании (стимуляции) иммунокомпетентных клеток. Зрелые ДК экспрессируют высокий уровень ко-стимуляторных молекул, необходимых для активации Т-лимфоцитов. Субпопуляция незрелых ДК, присутствующих в дерме кожи, слизистых желудочно-кишечного и респираторного тракта получила название клеток Лангерганса. Их функцией является вылавливание, захват и транспортировка чужеродных антигенов в Т-зависимые зоны лимфатических узлов (16, 20). Процесс их миграции ДК в лимфатический узел детерминируется хемотаксическими цитокинами – хемокинами. В лимфатическом узле они созревают и экспрессируют на мембране рецепторы хемокинов, а также молекулы МНС, комплексирующиеся со связанными с ними пептидами вирусных белков (1, 3). Эти ДК эффективно распознаются клонами антигенспецифических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия ТКР с комплексом-молекула МНС II класса + пептид они активируются, что и служит началом развития вирусспецифического иммунитета. Плазмацитоидные ДК в ответ на инфекцию продуцируют значительные количества альфа-интерферона, влияют на нормальный иммунный ответ и иммунопатологию (33, 35, 38, 42, 45). Система комплемента. Система комплемента состоит из группы белков (около 30), циркулирующих в плазме крови (6, 23). При активации данной системы альтернативным, классическим или лектиновым путями они каскадно взаимодействуют и фиксируются на шероховатых поверхностях (мембране клеток, вирионах, бактериях, грибах, простейших). В мембране сложных вирусов и соматических клеток при этом образуются каналы (отверстия) (Рис. 1) и клетки погибают (23). Комплемент функционирует как общая для неспецифического и адаптивного иммунитета эффекторная система.

I. Альтернативный путь

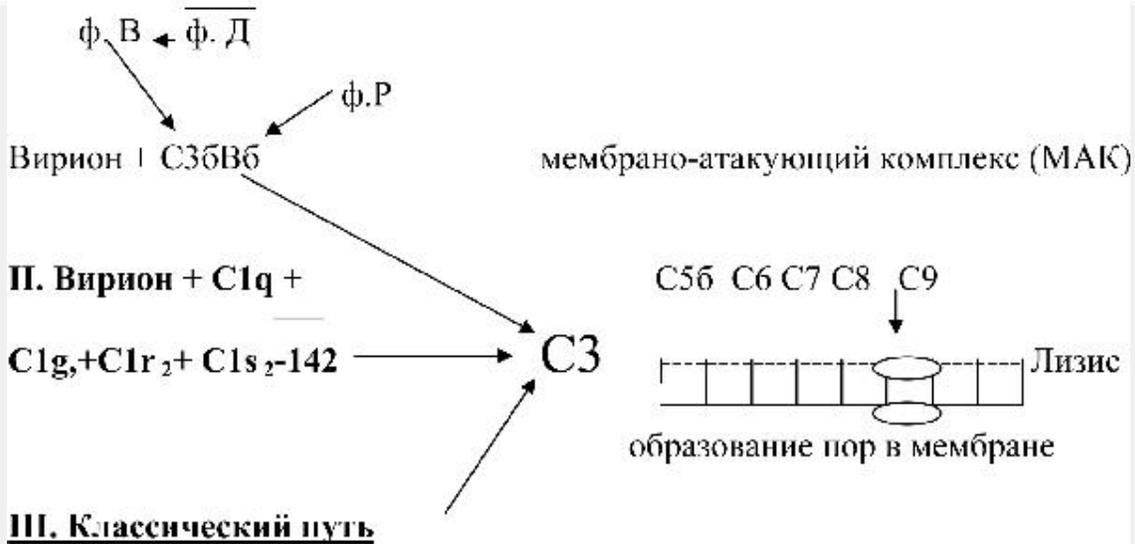


Рис. 1. Активация системы комплемента по альтернативному и классическому путям структурами вирусов

При вирусных инфекциях система комплемента активируется как по альтернативному, так и по классическому пути без участия специфических к вирусам антител. Ранние компоненты классического пути – C1 и C4 – способны связываться с поверхностными белками вирионов. Возможно, что р15е, один из белков ретровирусов, фиксирует молекулы C1q субкомпонента и активирует классический путь. Фрагменты C3b, фиксированные на поверхности вирионов, выступают в роли опсоинов и усиливают фагоцитоз. На важную роль комплемента в противовирусной защите указывает и необычайно высокая чувствительность лиц с дефектами компонентов комплемента, к вирусной инфекции (8, 23). Течение заболевания обычно тяжелое и рецидивирующее. На поздних стадиях инфекции комплементфиксирующие вирусспецифические антитела распознают антигены вирусов, локализованные на мембране инфицированных клеток, или поверхностные антигены циркулирующих вирионов (51).

Естественные антитела. В сыворотке крови человека имеются естественные антитела к широкому спектру чужеродных антигенов, в том числе и вирусных, воздействию которых на протяжении жизни может подвергаться человек. В структуре поверхностных гликопротеидов многие вирусы содержат дисахарид – дигалактозу. Две молекулы галактоз связаны между собой альфа 1-3 связями (22, 41). Естественные антитела узнают и взаимодействуют с ними, нейтрализуют их функциональную активность. Это ассоциируется с утратой инфекционности вирусов. Эти антитела принадлежат к IgM и IgG классам иммуноглобулинов, активируют комплемент по классическому пути, узнают инфицированные вирусом клетки и участвуют в реакциях антителозависимой клеточной

цитотоксичности-АЗКЦ. По их уровню и классоспецифичности можно прогнозировать тип и интенсивность адаптивного иммунитета (40, 41). Адаптивный противовирусный иммунный ответ. Адаптивный специфический противовирусный иммунитет формируется в результате реагирования иммунной системы на инфекцию, обусловленную вирусом конкретного вида, генетического или серологического варианта (29, 46, 62). Исключительно лимфоциты и продукты их жизнедеятельности ответственны за индукцию и экспрессию клеточного противовирусного иммунитета. В этом участвуют две основные популяции лимфоцитов — В-и Т-клетки. Все лимфоциты образуются из стволовой полипотентной CD34+ клетки в костном мозге, претерпевают ряд этапов дифференцировки и созревания. Затем CD3+ Т-лимфоциты мигрируют в тимус для окончательной дифференцировки и созревания. В тимусе они дивергируют на две субпопуляции зрелых, но «наивных» типов Т-клеток-CD3+CD4+ (хелперы) и CD3+CD8+ лимфоциты (цитотоксические). Затем они мигрируют в периферические лимфоидные органы – селезенку, лимфатические узлы, кожу и подслизистые лимфоидные образования. В-лимфоциты (CD19+, CD20+ клетки) из костного мозга мигрируют непосредственно в кровь и периферические лимфоидные органы.

Неотъемлемым компонентом адаптивного иммунитета являются вспомогательные (акцессорные) клетки системы мононуклеарных фагоцитов – моноциты, макрофаги, ДК. При встрече они захватывают чужеродный материал, перерабатывают его до иммуногенной формы и представляют соответствующим клонам Т-лимфоцитов в форме, удобной для распознавания (пептидной). ДК локализуются преимущественно в коже и слизистых. Они эффективно связывают чужеродные антигены и инициируют иммунный ответ. Лимфоидные ткани (селезенка, лимфатические узлы) участвуют в фильтрации и фиксации вирусных антигенов. Располагающиеся в них макрофаги, ДК и лимфоциты кооперируются в иммунном ответе (35, 45). В периферических лимфоидных органах под влиянием антигена развиваются весь спектр событий антигензависимой дифференциации и созревания специфических клонов В-и Т-лимфоцитов и формирование специфического иммунитета.

Молекулы МНС I и II классов играют ключевую роль в обеспечении специфичности ответа на вирусную инфекцию (1, 9, 22). Молекулы МНС I класса являются гетеродимерами, состоящими из тяжелой цепи протяженностью 350 аминокислот и легкой цепи состоящей из 100 аминокислот. Тяжелая цепь имеет три внеклеточных (альфа-1, альфа-2 и альфа-3), трансмембранный и цитозольный домены. Бета цепь представлена молекулой бета-2 микроглобулина, формирующей четвертый внеклеточный домен, удерживаемый вместе нековалентными связями. Альфа 1 и альфа 2 домены структурно взаимосвязаны и образуют единую платформу со спиралевидными стенками. Эти стенки представляют своеобразную борозду (петлю), в которую упаковываются пептиды длиной 8-10 аминокислот, нарезанные протеазами в протеосомах из белков вируса (рис. 2).

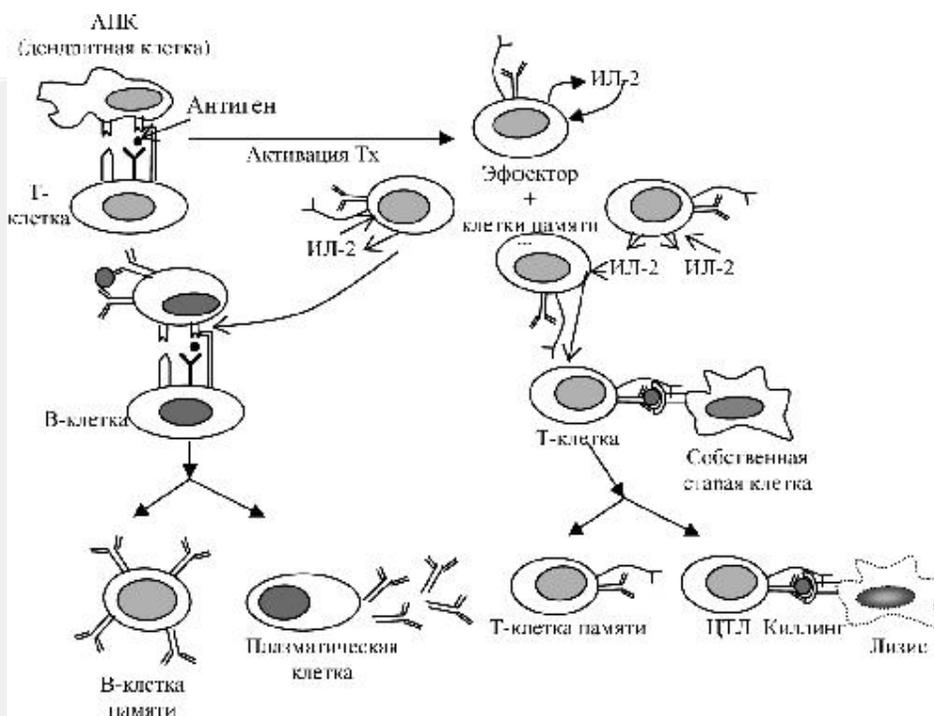


Рис. 2. Общая схема развития адаптивного противовирусного иммунитета

Молекулы МНС II класса структурно и функционально подобны молекулам I класса. Они также являются гетеродимерами и представлены двумя цепями – альфа и бета, каждая из которых имеет по два внеклеточных домена — трансмембранный и цитозольный. Концевые альфа 1 и бета 1 домены также образуют своеобразную платформу с бороздой (петлей) в которую упаковываются пептиды вирусных антигенов длиной 14-18 аминокислот. Молекулы распознавания образуют комплекс с чужеродными пептидами – пептид + молекула МНС I или II класса (иммуногенный комплекс), относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Основной функцией данных молекул является селекция протективных пептидов антигенов вирусов из множества, образующихся в клетке. Это и является биологической основой формирования адаптивного вирусспецифического иммунитета (8, 22, 25). Поиск протективных пептидов вирусов — важнейшая задача при конструировании эффективных противовирусных вакцин. У многих вирусов таким требованиям отвечают антигены (пептиды) структурных белков.

Совокупность В-и Т-клеток, несущих на поверхности белковую молекулу (рецептор), комплементарную эпитопам белков вирусов, представляет собой клон соответствующих специфических лимфоцитов. Рецепторы В-и Т-лимфоцитов, как и клетки несущие их, и реализуемые ими функции различаются (9, 22, 30) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика гуморального и клеточного иммунного ответа

Свойства	В-система лимфоцитов	Т-система лимфоцитов
Тип иммунитета	гуморальный	клеточный
Клетки предшественники	В-лимфоциты	CD4+, CD8+ клетки
Тип рецепторов	ВКР (иммуноглобулин)	ТКР (альфа/бета, гамма/дельта)
Разнообразие рецепторов	10^{14}	10^{18}
Эффекторные клетки	плазматиты CD4Th2	CD4Th1 типа CD8+ киллеры
Эффекторные молекулы	антитела	цитокины, перфорин гранзимы
Протяженность эффекта	системная	локальная
Длительность эффекта	персистирующая	кратковременная
Иммунологическая память	В-клетки памяти	Т-клетки памяти

Рецепторами В-лимфоцитов являются фиксированные на их мембране молекулы антител. Они распознают уникальные фрагменты нативных поверхностных антигенов вируса (гликопротеидов, простых белков), определяющие их специфичность – «эпитопы», преимущественно конформационные. Имеется большое разнообразие рецепторов В-клеток, детерминированных совокупностью генов (9, 16, 17) (табл. 4).

Таблица 4

Разнообразие рецепторов, экспрессируемых В-лимфоцитами

Гены рецепторов В-клеток	К-во сегментов	Комбинации
VK	40	
JK	5	200 вариантов
VL	31	
PL	4	124 варианта
VH	51	
DH	25	
JH	6	7650 вариантов

Число комбинаций V-генов (L) цепей с генами тяжелых (H) цепей - $2,5 \times 10^6$

В-клеточные эпитопы антигенов вирусов состоят примерно из 10-11 аминокислот. Их наибольшая плотность отмечается в структуре поверхностных белков капсида или перикапсида.

Рецепторы Т-лимфоцитов распознают эпитопы процессированных антигенов вирусов длиной 9-20 аминокислот в составе иммуногенного комплекса – пептид + молекула МНС I или II классов (1, 22, 24, 34). Распознавание чужеродных пептидов Т-клетками рестриктировано (разграничено). CD8+ Т-лимфоциты распознают пептиды в комплексе с молекулами МНС I класса, а CD4+ Т-лимфоциты в комплексе – пептид + молекулы МНС II класса. Репертуар специфических рецепторов Т-лимфоцитов у каждого индивидуума также весьма разнообразен (табл. 5).

Таблица 5

Разнообразие альфа/бета рецепторов Т-лимфоцитов

Гены рецепторов альфа/бета Т клеток (ТКР)	К-во сегментов	Число комбинаций
V α -цепи	50	2,5 x 10 ³ альфа цепи
J α -цепи	50	
V β -цепи	20	520 бета цепи
J β -цепи	13	
D β -цепи	2	
Число комбинаций генов альфа цепей с генами бета цепей		1,3 x 10 ⁶

Оно определяется спектром наследованных от родителей аллелей генов иммуноглобулинов, ТКР и генов МНС. Репертуар антигенспецифических рецепторов лимфоцитов может достигать соответственно 10⁹-10¹⁸ степени. Гуморальный иммунный ответ. Гуморальный иммунный ответ при вирусной инфекции развивается преимущественно на поверхностные (структурные) и некоторые внутренние (неструктурные) белки вирусов (9, 10). Иммуногенность вирусных белков зависит от их химической структуры, молекулярной массы и многообразных факторов хозяина. Например, прионные белки не индуцируют заметной специфической иммунной реакции. Инфицирующая доза вируса, преимущественный путь внедрения и, соответственно, поступления в иммунную систему вирусных антигенов оказывают существенное влияние на кинетику и спектр индуцируемых антител. В эксперименте установлено, что внутривенное введение вирусов гриппа стимулирует более выраженный иммунный ответ, чем интраперитонеальное или подкожное. В процесс антителогенеза вовлекаются многие типы клеток – ДК, В-лимфоциты и Т-лимфоциты. Ответная реакция В-лимфоцитов начинается со связывания вирусных (чужеродных) белков с молекулами поверхностных рецепторов (иммуноглобулинов), экспрессированных на мембране наивных В-клеток (рис. 3).

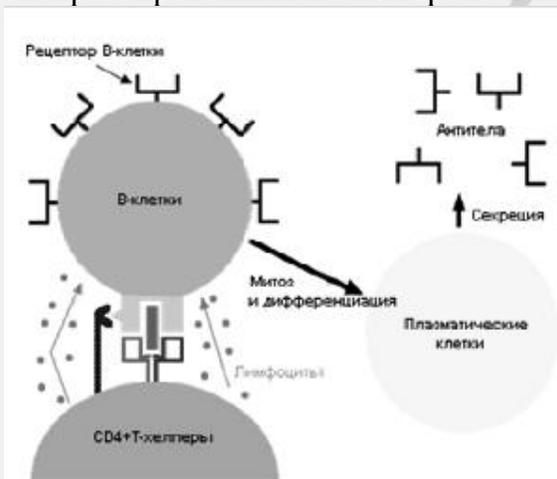


Рис. 3. Модель взаимодействия В-лимфоцитов с CD4+ Т-клетками в развитии гуморального иммунного ответа

Определенный тип В-клеток генетически запрограммирован на экспрессию рецепторов только одной специфичности. Это означает, что совокупность этих клеток распознает только один из множества эпитопов, локализующихся в молекуле антигена. Связанный с рецептором В-лимфоцитов антиген подвергается эндоцитозу и переваривается до олигопептидов связывающихся с определенными аллелями молекул МНС II класса (25, 27). Данный комплекс –

пептид + молекула МНС II класса — транспортируется к мембране и затем экспонируется на ней. Т.е. В-клетка в этом случае выполняет роль антигенпрезентирующей клетки-АПК. Интенсивность образования и изотипспецифичность сывороточных и секреторных антител находится под контролем Т-системы лимфоцитов. CD4+ Т-лимфоциты, несущие на мембране ТКР той же специфичности, что и антигенспецифические В-клетки, распознают данный комплекс, активируются и в ответ продуцируют цитокины — ИЛ-2, гамма-интерферон, а также ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-5 и ИЛ-10. Количество, спектр и соотношение продуцируемых ими в единицу времени цитокинов детерминирует интенсивность пролиферации и дифференциацию активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки (ПК) – продуценты антител. ПК в результате стимуляции синтезируют значительные количества противовирусных поликлональных антител. В-клеточные сайты (эпитопы) поверхностных белков большинства вирусов локализируются в наиболее выступающих районах капсида или перикапсида. Более точная их локализация идентифицирована с помощью моноклональных антител в реакции нейтрализации и рентгеноструктурным анализом. Специфичность и аффинность продуцируемых к ним антител по ходу иммунного ответа существенно возрастает. Одновременно с накоплением ПК и пропорционально их количеству образуются эпитопспецифические В-клетки памяти (22). Аналогичные закономерности наблюдаются и при формировании иммунного ответа на иммунизацию. Кинетика развития гуморального иммунного ответа представлена на рис. 4.

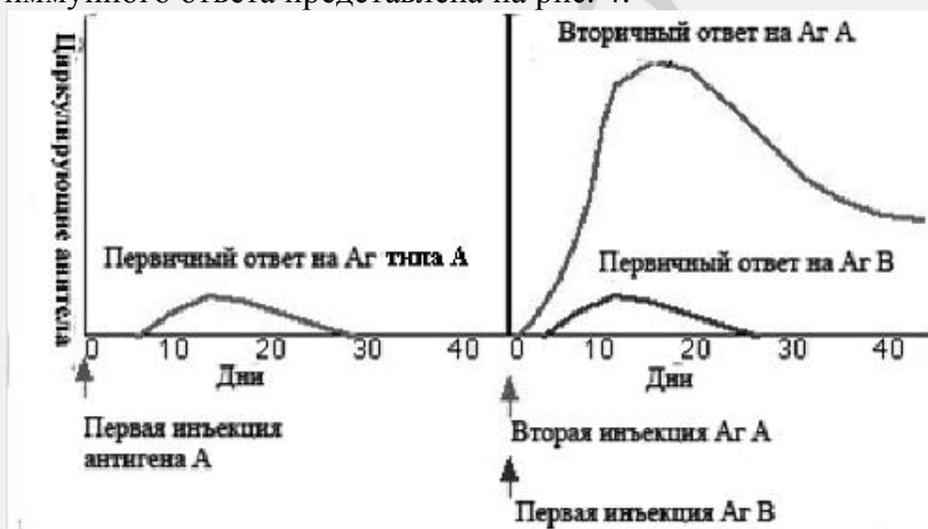


Рис. 4. Динамика развития первичного и вторичного гуморального специфического противовирусного иммунного ответа

Первые этапы иммунного ответа на инфекцию соответствуют инкубационному периоду. Уже в его конце и в продромальном периоде у инфицированных лиц синтезируются вирусспецифические антитела IgM класса, составляя основу первичного иммунного ответа. Продукция антител начинается довольно быстро и за короткое время (1-2 недели) их уровень достигает высоких значений и в 2-8 раз превосходит таковой антител IgG изотипа. К концу 2-3 недели содержание IgM и IgG антител в сыворотке крови практически одинаково. Содержание антител IgM изотипа некоторое время еще остается на том же уровне, а затем в

течение 20-30 дней резко снижается и через 1-3 месяца после завершения инфекции может полностью исчезать. Поствакцинальные IgM антитела исчезают из кровотока медленнее, чем постинфекционные. Следует отметить, что развитие первичного гуморального иммунного ответа (продукция антител) обычно достигает пика гораздо медленнее, чем накопление антигенспецифических эффекторных Т-клеток в ходе иммунного ответа. В разгар заболевания в результате иммунного ответа происходят как качественные, так и количественные изменения — переключение антителообразования плазматическими клетками антител с изотипа IgM на изотип IgG, более интенсивная их продукция созревание аффинных. Концентрация последних интенсивно нарастает в течение 2-4 недель и достигает наиболее высоких значений через 1,5-3 и более месяцев и определенное время поддерживается на постоянном уровне (8, 22). После этого их уровень также постепенно снижается, но при ряде инфекций сохраняется на протяжении жизни. Для благоприятного исхода вирусной инфекции иммунной системе индивидуума необходимо интенсивно продуцировать молекулы антител в количествах, многократно превышающих содержание вирионов и вирусных антигенов. В таких случаях содержание вирусных частиц (вирусная нагрузка) быстро снижается, угасают клинические симптомы инфекции. В последующем вирусспецифические видо-и серотипспецифические IgG антитела остаются основным изотипом антител, осуществляющим контроль инфекции во внутренней среде организма.

Естественное инфицирование респираторными и кишечными вирусами сопровождается образованием секреторных и сывороточных антител IgA изотипа. Продукция специфических антител IgA класса начинается гораздо позднее, темпы их накопления медленные, а достижение пика (не очень высокого) приходится на 4-6-й месяц. При этом сывороточные антитела этого изотипа выявляются в большом проценте случаев (> 70%), а секреторные — в незначительном (<10%) (10).

Вместе с тем, при ряде вирусных инфекций в острую фазу антитела едва определяются в биологических жидкостях. Затем в течение 2-3 недель после завершения инфекции их биосинтез резко возрастает, что соответствует вторичному иммунному ответу, косвенно подтверждает перенесенную инфекцию и определяет резистентность к повторному заражению. Антитела с противовирусной активностью могут быть обнаружены в различных жидкостях организма – плазме или сыворотке крови, носовом, глоточном, бронхиальном секретах, цереброспинальной и слезной жидкостях; сперме, вагинальном секрете, испражнениях. Распределение классов антител в них варьирует. В сыворотке крови, как правило, определяются все три класса антител – IgG (доминируют), IgM, IgA. Большинство из них синтезировано плазматическими клетками костного мозга, лимфатических узлов и селезенки. В жидкостях слизистых доминируют антитела IgA изотипа, синтезируемые плазматическими клетками лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми. Определяются также и антитела IgG изотипа, часть которых является результатом трансудации белков из кровеносного русла, а часть синтезировано локально. Интенсивная продукция антител и их нарастание от острой фазы болезни к периоду

реконвалесценции является главным индикатором и критерием развития острой вирусной инфекции.

Противовирусная активность антител разных классов существенно варьирует. Вирусспецифические антитела IgA изотипа более эффективно защищают от вирусов, поражающих и реплицирующихся в слизистых, а IgG изотипа принимают участие в контроле вирусной нагрузки при инфекциях, протекающих с виремией. Нейтрализующая активность сывороток в отношении вирусов обычно ассоциируется с IgG. Даже минимальные титры вируснейтрализующих антител могут препятствовать развитию виремии, контролировать ее уровень и, соответственно, предотвращать генерализацию. Вирусспецифические антитела, кроме того, контролируют выделение вируса из респираторного и желудочно-кишечного тракта во внешнюю среду (55). Полная ингибция репродукции вирусов в слизистых наблюдается при высоких титрах сывороточных антител. Соответственно их отсутствие, замедленная и недостаточная продукция, недостаточный уровень являются факторами, предрасполагающими к генерализации инфекции, проникновению вирусов в органы, ЦНС, выделению их во внешнюю среду, что в свою очередь повышает эпидемическую значимость таких пациентов.

Эффекторные функции антител. Антитела обладают широким спектром противовирусной активности: 1) нейтрализуют инфекционность вирионов; 2) блокируют прикрепление вирионов к рецепторам клеток и проникновение (депротеинизацию, пиноцитоз); 3) опсонизируют поверхность вирионов, облегчают захват их фагоцитами, усиливают фагоцитарную реакцию; 4) взаимодействуют с антигенами вирусов, циркулирующими в крови, образуя иммунные комплексы; 5) активируют систему комплемента, лизируют оболочечные вирусы и инфицированные клетки; 6) индуцируют АЗКЦ инфицированных вирусом клеток НК-клетками, моноцитами и макрофагами. Протективную активность противовирусных антител связывают преимущественно с их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся в жидкой фазе (внеклеточно). Они агглютинируют вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток. Это в свою очередь сопровождается значительным уменьшением количества вновь инфицированных клеток в организме и количества вирусных частиц (вирусной нагрузки), как в органах, так и в крови. Антитела оказывают протективный эффект и на внутриклеточную фазу репликации вирусов. Фрагменты антител (Fab) способны проникать внутрь клеток и достигать вирус и его компоненты, блокируя важные этапы репликации, препятствуя сборке и выходу из клетки (9, 22).

Негативная роль антител при вирусной инфекции обусловлена их участием в иммунозависимом повреждении клеток и тканей, образовании иммунных комплексов, избыточной активации системы комплемента и АЗКЦ, сохранении инфекционности опсонированных вирионов в фагоцитах, длительным их выживанием (9).

Оценка гуморального иммунного ответа. Серологические исследования с целью выявления противовирусных антител в крови, оценки динамики их образования и уровня (титра) широко применяются в лабораторной практике. Главными типами исследуемых антител являются нейтрализующие, ингибирующие гемагглютинацию, комплементфиксирующие, иммунофлуоресцирующие, преципитирующие, цитотоксические. Для оценки антителообразования наиболее широко используют различные варианты иммуноферментного анализа, как наиболее специфичного, чувствительного, количественного, быстрого и автоматизированного. Все шире в диагностике и дифференциальной диагностике применяется метод выявления антител с помощью иммуноблоттинга, а также метод иммунохроматографических стрипов и др. (22).

Клеточный иммунный ответ. Этапы развития клеточного противовирусного иммунного ответа подобны таковым гуморального, но характеризуются рядом отличий. Когда вирус или белки его составляющие одним из известных путей поступают в организм, то они сталкиваются с фагоцитирующими клетками – макрофагами, ДК, т.е. профессиональными АПК. Эти клетки уникальны, так как только они способны переработать чужеродный антиген таким образом, что бы он индуцировал иммунный ответ определенной направленности и силы. Они экспрессируют на мембране оба типа молекул МНС I и II классов. ДК перерабатывают белковые антигены, поступившие двумя путями – экзогенным и эндогенным. При экзогенном пути чужеродный антиген захватывается с помощью эндоцитоза и затем расщепляется в эндосомах протеазами до мелких фрагментов — олигопептидов длиной 10-20 аминокислот, которые упаковываются в специальную борозду молекул II или I класса (34, 44) (рис. 5).



Рис. 5. Взаимодействие цитотоксических CD8+ T-клеток с клетками-мишенями

При эндогенном пути поступления белки вирусов синтезируются в АПК, транспортируются в цитоплазматические органеллы – протеосомы, в которых и происходит их дальнейшее расщепление до пептидов. Образованная из белков смесь олигопептидов транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где они соединяются с молекулами МНС I класса. Одновременно в клетке может

присутствовать более 10 000 разных пептидов в количестве от 2-х до 4000 копий каждого. Большинство из них являются аутопептидами. По завершении процессинга и экспонировании комплекса – пептид + молекула МНС незамедлительно мигрируют в близлежащий регионарный лимфатический узел. В лимфоидной ткани такие ДК взаимодействуют только с теми CD8+ Т-лимфоцитами, ТКР которых распознает эпитопы чужеродного антигена (первый сигнал), экспрессированного на мембране АПК. Этот клон(ы) Т-лимфоцитов дополнительно получает второй сигнал от CD4+ Т-лимфоцитов или ДК в виде цитокинового (ИЛ-2) или костимуляторного сигнала через CD80-CD28 взаимодействия (37, 42).

Вирусная инфекция одновременно стимулирует развитие клеточного и гуморального ответов. Сбалансированность в образовании вирусспецифических антител и эффекторных Т-лимфоцитов разной специфичности поддерживается количественным содержанием и активностью двух регуляторных субпопуляций CD4+ Т-клеток — Th1 и Th2 типа, продукцией ими соответствующего спектра цитокинов – ИЛ-2 и гамма-интерферона или ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 (34, 45).

Кинетика Т-клеточного иммунного ответа изучена при ряде вирусных инфекций в эксперименте и при естественном развитии инфекции у человека. В структуре поверхностных и внутренних белков вирусов (полио-, гриппа, гепатитов В и С) установлены CD4+ и CD8+ Т-клеточные эпитопы. Клоны Т-лимфоцитов к эпитопам поверхностных антигенов характеризуются типоспецифичностью, тогда как к эпитопам внутренних белков – видо-и родоспецифичностью.

Вирусспецифические цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты появляются на 1-2-ой неделе (7-10 день) после инфицирования организма и их количество достигает пика на 3-6-ой неделе. После завершения инфекции в течение 3-6 недель их содержание довольно быстро снижается до неопределяемого уровня. Максимальное количество вирусспецифических ЦТЛ CD8+ Т-лимфоцитов на пике ответа достигает 20% от циркулирующих в крови. Это CD8+ Т-клетки эффекторы. Время их жизни составляет примерно 5-6 дней. Динамика количественных параметров предшественников эффекторных ЦТЛ в течение инфекции характеризуются теми же закономерностями, что и их зрелых клеток, т.е. вначале их содержание увеличивается примерно в 100 – 10 000 раз, а затем снижается в 10-100 раз, но полностью они не исчезают. Выжившую популяцию CD8+ Т-клеток, коммитированных антигеном, рассматривают как CD8+ Т-клетки памяти, поскольку при ответе на реинфицирование они вновь очень быстро пролиферируют. В противоположность ЦТЛ, которые трудно выявить после завершения инфекции, Т-клетки памяти, вероятно, персистируют в организме на протяжении жизни.

Описано три модели гибели инфицированных вирусом клеток: 1) Т-киллеры секретируют белок – перфорин, повреждающий мембрану клетки-мишени. В образованное отверстие инжецируется определенное количество молекул белков гранзимов, активирующих каскад внутриклеточных протеаз (каспаз), что и запускает апоптоз; 2) запуск апоптоза начинается с активации рецепторов гибели клеток – Fas (CD95+), клетка погибает в течение 4-6 часов; 3) третий путь опосредуется ФНО, протекает медленнее и завершается в течение 18-24 часов.

Раннее и интенсивное накопление высокоафинных и высокоавидных вирусспецифических ЦТЛ – благоприятный признак, ассоциирующийся с низкой вирусной нагрузкой и способностью иммунной системы контролировать инфекционный процесс, замедленное – неблагоприятный признак, ассоциирующийся с высоким уровнем вирусной нагрузки, хронизацией, прогрессией болезни и летальностью(8, 22, 52).

Большую роль в понимании закономерностей Т-клеточного противовирусного иммунного ответа сыграло использование синтетических пептидов белков вирусов в качестве антигенов для стимуляции клонов Т-и В-лимфоцитов, а также выявление пептидспецифических Т-клеток с помощью тетрамеров (54, 65). Следует отметить, что роль регуляторных CD4+ Th1-типа в противовирусном иммунитете является доминирующей (57).

Локальный противовирусный иммунный ответ. Большинство вирусов, вызывающих заболевания у человека, проникают в организм, используя слизистые. В связи с этим понимание механизмов локального иммунитета представляется чрезвычайно важным, особенно при возникновении риска реинфицирования. Термин «иммунная система слизистых» объединяет лимфоидные образования кишечного тракта (GALT-gut associated lymphoid tissue), бронхолегочную лимфоидную ткань (BALT – bronchus associated lymphoid tissue), глотки, слюнных и молочных желез, гениталий. Локальный иммунитет обеспечивается гуморальными и клеточными механизмами (10). В-лимфоциты с фенотипом CD5+ способны синтезировать и секретировать гетерофильные естественные антитела. Эти антитела эффективны против широкого круга вирусов. В подслизистом слое, соединительной и лимфоидной тканях, в миндалинах и Пейеровых бляшках обнаруживаются плазматические клетки. Значительная часть плазматических клеток синтезирует секреторные IgA. IgG синтезируются местно или поступают в секреты слизистых транссудацией из кровеносного русла. Преимущественно эти классы антител обеспечивают защиту слизистых и являются эффективным барьером для проникновения инфекционных агентов. Кинетика секреторных противовирусных антител отличается от таковой системных. В противоположность системному иммунитету, они синтезируются медленно, сохраняются несколько месяцев (не более года). Ткани слизистых содержат ДК, В-лимфоциты, CD8+ и CD4+ Т-лимфоциты, несущие гамма/дельта рецептор и способны эффективно развивать локальный специфический клеточный иммунный ответ. В инициации локального иммунного ответа важную роль играют М-клетки – микроскладчатые клетки, ассоциированные с групповыми лимфатическими фолликулами. Они обеспечивают захват и транспортировку чужеродных антигенов из просвета кишечника внутрь лимфатических фолликулов. В собственной пластинке (lamina propria), подслизистом слое кишечника содержится 75-100 млн. в 1 мм³. Вирусы, репродуцирующиеся в слизистых, индуцируют более сильный и эффективный локальный иммунный ответ в сравнении с вирусами, поступающими системно (8, 10, 22).

Вторичный иммунный ответ при реинфекции отличается тем, что индивидуум, как правило, уже имеет определенное количество (титр) противовирусных

антител, способных немедленно взаимодействовать с вирионами (рис. 3).

Антитела циркулируют в крови, присутствуют в секрете слизистых.

Противовирусный эффект циркулирующих антител в отношении повторного проникновения и распространения зависит от их концентрации в биологических жидкостях, классоспецифичности, аффинности, функциональной значимости распознаваемых ими эпитопов. Наличие таких антител до момента инфицирования индивидуума крайне необходимо и является залогом эффективной защиты (8, 10, 22). Вместе с тем, протективная роль антител зависит и от особенностей патогенеза конкретной вирусной инфекции.

Циркуляция антител в крови крайне важна при инфекциях, сопровождающихся вирусемией и характеризующихся способностью вируса проникать через гематоэнцефалический барьер. Они препятствуют генерализации инфекции и диссеминации вирусов в ткани и органы. К тому же, индукция антигенами вирусов В-и Т-клеток памяти, несущих комплементарные вирусспецифические рецепторы также обеспечивает их быструю пролиферацию, образование новых поколений ПК и эффекторных Т-клеток, более интенсивную продукцию высокоспецифичных и высокоавидных антител в очень короткие сроки.

Рестимуляция иммунной системы антигенами вируса того же самого серотипа приводит к ускоренному созреванию продуцируемых антител вследствие антигензависимой селекции В-клеток памяти. Такие антитела обладают более высокой биологической активностью и эффективнее взаимодействуют с вирионами. Регуляция анамнестического гуморального иммунного ответа особенно важна при создании противовирусных протективных вакцин.

Анамнестический клеточный иммунный ответ при реинфекции развивается быстрее и сильнее и, соответственно, играет важнейшую роль в защите. При большинстве вирусных инфекций наличие нейтрализующих антител до момента инфицирования индивидуума демонстрирует большую протективную значимость, нежели клеточных механизмов иммунитета (9, 22).

Персистенция вирусов и способы уклонения вирусов от иммунной системы.

Персистенция вирусов является еще до конца не изученным биологическим феноменом. Она может быть результатом комбинации нескольких механизмов, обусловленных как факторами организма хозяина, так и патогена. Успешное существование патогенов в природе объясняется их эффективной адаптацией и изменчивостью, особенно в условиях воздействия на них факторов специфического иммунитета. Конкуренция между экспрессией генов иммунной системы и генов вирулентности и изменчивость вирусов, определяют клиническое течение и исход инфекции на индивидуальном и популяционном уровнях (28). Мощный пресс поликлональных специфических иммунологических факторов на достаточно однородную популяцию образующихся новых потомств вирионов играет главную роль в этих взаимоотношениях. Клеточно-молекулярные механизмы персистенции вирусов представлены в табл.6. Вирусы существуют в двух основных формах – в виде внеклеточных вирионных частиц и внутриклеточных геномов. Вирионы более устойчивы к физическому стрессу, чем геномы, но более чувствительны к гуморальным факторам иммунитета. Вирусы синтезируют специальные белки,

ингибирующие гуморальный иммунный ответ на уровне рецепторов комплемента (С3b) и иммуноглобулинов (Fc) (23, 52). Они защищают мембраны инфицированных клеток и липидную оболочку вирусов от лизиса системой комплемента, адсорбируя на своей поверхности молекулы CD59. Геном некоторых вирусов кодирует Fc рецепторы, связывающие молекулы антител, а также блокируют биосинтез интерферонов или синтезируют рецепторы интерферонов, понижая, таким образом, их противовирусный эффект на клетки и продукцию стимулирующих клеточный иммунный ответ цитокинов — ИЛ-12 и ИЛ-18. Адено-и герпес вирусы имеют гены, кодирующие цитокины вирусного происхождения (гомологи цитокинов человека) – vIL-6 и vIL-17. Они усиливают интенсивность пролиферации инфицированных клеток, повышают хемотаксис клеток воспаления в очаге инфекции. Ряд вирусов эффективно модулируют апоптоз клеток — ингибируют активацию каспаз белками-гомологами с антиапоптозными свойствами (vBcl-2), инактивируют функцию p53 белка, угнетающего рост опухолей (43). Снижение экспрессии молекул МНС I и II класса, модуляция скорости нарезания пептидов при процессинге белков в эндосомах и процесса транспортировки — еще один из важных механизмов воздействия вирусов, уменьшающих эффективность иммунного ответа (1). Идентификация новых стратегий вирусов и анализ их функций в контексте модификации патогенеза вирусной инфекции должны привести к лучшему пониманию функций иммунной системы и путей взаимодействия вирусов с организмом человека. Новые данные будут способствовать созданию новых лекарственных средств и методов лечения обусловленной вирусами патологии, позволит создать более безопасные и более иммуногенные вирусные векторные вакцины или новые системы доставки вирусных антигенов клеткам иммунной системы, разработать новые методы иммуномодуляции. С помощью нового иммунологического подхода – использования меченных тетрамеров МНС в оценке динамики и специфичности иммунного ответа, для ряда вирусов (ВИЧ, гриппа, гепатита С, ЭБВ и др.) установлены иммунодоминантные пептиды протективных вирусных антигенов. Показано, что при латентных инфекциях в крови циркулирует от 1 до 10% вирусспецифических Т-лимфоцитов (9, 32, 39).

Таблица 6

Персистенция и механизмы уклонения вирусов от надзора иммунной системы

Тип персистенции	Механизм иммунной системы	Исход
Персистенция при высоком титре вируса	толерантность вследствие делеции клонов паннотных Т- или В-клеток, истощение популяции периферических вирусспецифических клеток	пелитическая персистенция инфекция (ЛХМ, ХГВ)
	репродукция в клетках иммунной системы и их лизис, нарушение баланса между гибелью и образованием новых клеток	литическая персистенция инфекция (ВИЧ)
Латентность	геном вируса интегрирован с геномом клетки; геном вируса персистирует в эндосомах ядра или цитоплазмы клетки	персистиция в клетках; реактивация репликации (герпес)
Репродукция (персистенция) на фоне иммунного ответа	медленная репродукция и иммунологически прилегирированных органах	персистиентная инфекция ЦНС, поражение почек (ЛХМ, ЦМВ и полиомановирусы)
	вирус передается из клетки в клетку (межклеточные мосты) при высоком титре нейтрализующих антител	подострый склерозирующий панэнцефалит
	снижение экспрессии молекул I класса; клетки, инфицированные вирусом, не распознаются ЦТЛ и не лизируются ими	персистиентная инфекция (аденовирусы, лентивирусы)
	образование и циркуляция иммунных комплексов (вирион – нейтрализующие антитела); иммуносупрессия; повреждение сосудистой стенки, фалонитоз ЦИК макрофагами и ДК	хроническая персистиентная инфекция (ЛХМ, гепатиты В и С)
	дефицит функции ЦТЛ (рецепторов интерферона, перфорина, гранзимов)	персистиентная инфекция, диссеминация, тяжелое течение
	селекция антигенных вариантов вируса, ускользающих от нейтрализации специфическими антителами и ЦТЛ	персистиентная инфекция (ЛХМ, ВИЧ)

Персистенция вирусов ассоциируется с хроническими течением заболеваний, заканчивающихся прогрессией и летальным исходом. Персистенция некоторых из них может протекать инapparантно и не проявляться клиническими признаками на протяжении всей жизни. Многие персистиентные вирусы (ретро-, адено-, герпес-, гепадна-, гепатита С, папиллома-) являются онкогенными и вызывают широкий круг неопластических заболеваний (лейкозы, гепатокарциномы, лимфомы, цервикальные карциномы) (2, 4, 43, 56). Персистирующие в высоком титре вирусы ассоциируются с образованием

циркулирующих иммунных комплексов, отложением их в сосудистой стенке, избыточной продукцией цитокинов (ФНО альфа, ИЛ-4), развитием васкулитов. Литическая инфекция перmissивных клеток приводит к деструктивному повреждению слизистых и кожи при многих инфекциях (герпесе, варицелла зостер инфекции, ЛХМ). Многие персистентные вирусы (кори, ВИЧ-1, лиссавирусы, вирус Тейлера) вызывают прогрессивные деструктивные поражения ЦНС (энцефалиты, миелиты), сопровождающиеся демиелинизацией, модифицируют экспрессию генов клеток иммунной системы (62, 64, 66).

Имунопатология при вирусных инфекциях. Цитолитические CD8+ Т-лимфоциты являются наиболее важным фактором формирования иммунопатологии, индуцированной, вирусами. Они атакуют клетку мишень в несколько этапов: а) первичный контакт; б) распознавание ТКР комплекса пептид+молекула I класса на мембране клетки-мишени; в) активация ЦТЛ; г) высвобождение связанных с мембраной гранул, содержащих перфорин и гранзим В; д) слияние гранул с плазматической мембраной клетки-мишени и полимеризация мономеров перфорина в липидном бислое мембраны; е) осмотическое набухание и лизис клетки-мишени. В дополнение, активированные CD8+ Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины (гамма-интерферон, ФНО-альфа, некоторые интерлейкины). НК-клетки атакуют клетки-мишени двумя путями: а) с помощью активационного рецептора распознают клетки-мишени, не экспрессирующие молекулы I класса и их лизируют; б) распознают и лизируют клетки с помощью механизма антитело-зависимой цитотоксичности, взаимодействуя с фиксированными на их мембране вирусспецифическими антителами (52, 53, 54).

CD4+ Т-лимфоциты при одних инфекциях играют вспомогательную роль, инициируя развитие некоторых иммунопатологических синдромов, обусловленных CD8+ Т-лимфоцитами, а при других главную. Лимфоцитарный хориоменингит является примером роли CD4+ Т-лимфоцитов в индукции летальной инфекции у животных с нокаутом генов, не экспрессирующих молекулы МНС I класса и слабой активностью CD8+ ЦТЛ. Исследования по истощению количественного содержания популяций Т-лимфоцитов у животных показали, что CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты в генезе иммунопатологических синдромов играют разную, но синергидную эффекторную роль. Гепатит В является ярким примером вирусных иммунообусловленных заболеваний человека (22, 57, 58, 60). Острая симптоматическая и бессимптомная типы инфекции существенно отличаются. Около 25-35% случаев заболеваний протекает в виде острого клинически манифестного гепатита. Большинство таких пациентов полностью выздоравливают, эффективно очищаются от вируса и приобретают пожизненный специфический иммунитет. В 65-80% случаев инфекция протекает в бессимптомной форме. Большинство из таких больных со временем избавляются от вируса и приобретают протективный иммунитет. От 2-х до 10% больных с первичной бессимптомной формой инфекции не могут избавиться от вирусов. Последние циркулируют в организме многие годы (десятилетия). Больные бессимптомной формой гепатита В характеризуются высоким титром вируса в крови, высоким содержанием HbsAg и утратой

способности иммунной системы очищать организм от инфекционного агента. Как правило, они имеют невысокие титры вирусспецифических антител к поверхностному антигену. Циркуляция вирусов в высоком титре и отсутствие клинических проявлений гепатита у таких больных контрастирует со случаями острого гепатита, при котором вирус эффективно элиминируется из организма. Это позволило предположить, что клиника гепатита зависит не столько от количества циркулирующего вируса, а обусловлена особенностями и интенсивностью проявления иммунологических реакций, индуцированных инфекцией (55, 61).

Роль ЦТЛ при экспериментальном гепатите В стала более понятной в последнее время. При введении цитотоксических сингенных CD8⁺ Т-клеток, специфичных к эпитопам HbsAg, трансгенным животным, гепатоциты которых экспрессируют этот антиген, проявляется манифестацией гепатита. Выделяют два этапа в развитии этого процесса. Вначале небольшая часть инъецированных Т-лимфоцитов мигрирует в печень, находит пораженные гепатоциты, несущие на мембране HbsAg, и убивает их. Этот процесс протекает не очень интенсивно вследствие недостаточной миграции клеток эффекторов в орган-мишень. Во второй стадии введенные в организм клоны ЦТЛ, после контакта с гепатоцитами активируются, продуцируют значительные количества гамма-интерферона, который привлекает в орган-мишень огромные количества иммуновоспалительных клеток (моно-и полинуклеаров) с образованием в печени микровоспалительных фокусов, в которых гепатоциты погибают преимущественно от неспецифического токсического воздействия. При этом развивается клиника острого гепатита, происходит активация печеночных макрофагов, развивается выраженное воспаление и некроз. Все заканчивается фулминантным гепатитом с гибелью животных. Фулминантный гепатит В встречается у человека только в 1% случаев, что может быть обусловлено гиперактивацией Т-системы лимфоцитов (9, 54, 59). Существенные изменения цитокинового профиля выявлены и при гепатите С (15, 60).

Как показывают последние исследования у больных гепатитом С отклонения в иммунном статусе от нормы выражены незначительно. В связи с чем определение общего и относительного содержания В-и Т-лимфоцитов не дает клиницисту необходимой информации. С целью повышения информативности иммунологических исследований при гепатите С, более адекватной оценки терапевтического воздействия и прогноза болезни предложены расчетные индексы активации и апоптоза, характеризующие функциональную активность и динамику реагирования Т-системы лимфоцитов – CD25/HLA-DR, CD95/CD25, CD95/HLA-DR, CD4CD25/CD8CD25 (59,60,61) на развитие инфекционного процесса, а также противовирусную химио-и иммунотерапию.

Антителозависимая вирусиндуцированная иммунопатология. Считается, что развивающийся шоковый синдром при вирусной геморрагической лихорадке Денге является результатом усиления репликации вируса, обусловленной вирусспецифическими антителами. Количество вирионов в крови возрастает от 10 до 100 раз. При этом у больного повышается проницаемость и хрупкость капилляров, снижается содержание тромбоцитов, развивается кровотечение

вследствие недостаточности некоторых факторов системы свертывания крови. Вирусы реплицируются преимущественно в клетках системы мононуклеарных фагоцитов – моноцитах и макрофагах. Они в свою очередь синтезируют значительные количества вазоактивных монокинов – ФНО-альфа, ИЛ-1 и альфа-интерферона (35). Развивающийся в результате этого «цитокиновый шторм» резко усиливает сосудистую реакцию, индуцирует кровотечение и может завершиться шоковым синдромом. Образование циркулирующих иммунных комплексов инициирует внутрисосудистую активацию комплемента по классическому пути. В кровь больного выбрасывается большое количество низкомолекулярных пептидов-С3а, С4а и С5а (23, 51). Они характеризуются высокой анафилактической и хемотаксической активностями, повышают проницаемость сосудистой стенки, вызывают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления.

Аутоиммунные заболевания, индуцированные вирусами. Исследованием первичной структуры белков вирусов и человека установлено наличие у ряда из них одинаковых или близких по строению пептидов (мотивов) (Табл. 7.). Это уникальное биологическое явление получило название молекулярной мимикрии.

Таблица 7

Близкородственные эпитопы в белках вирусов и человека

Белки	Спеквентс	Перекрестная реактивность
VP2 полиовируса Рецептор ацетилхолина	STTKESRGTT TVIKESRGTK	имеется
E2 белок папилломавируса Рецептор инсулина	SIHLFSIKDS VYGLESLRDL	имеется
Гликопротеин вируса бешенства Рецептор инсулина	TKESLVIIS NKESLVISE	имеется
Белок P24 ВИЧ Контактная область ИГ	GVETTTPS GVETTTPS	имеется
Белок P3 вируса кори Кортикотронин	LECILARK LECILARK	отсутствует

Данное структурное подобие белков является основой для сенсibilизации организма на фоне инфекции и формирования реакций аутоиммунитета. У сенсibilизированного индивидуума активируются пептидспецифические клоны В-и Т-лимфоцитов, синтезируются эффекторные антитела и накапливаются эффекторные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты (28, 33, 38, 39). Все они способны распознавать и взаимодействовать с соответствующими эпитопами мембраносвязанных или цитозольных белков клеток органов. Аутоиммунный ответ может или не может реализоваться в клинически проявляемой форме определенного аутоиммунного заболевания (21).

Аллергические заболевания, индуцированные вирусами. Респираторные вирусы – гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы и респираторно-синтициальный вирус наиболее часто вызывают острые респираторные инфекции у детей. Повышенной чувствительностью к вирусной инфекции отличаются дети с разнообразными нарушениями системного и локального иммунитета. В процессе

репродукции в эпителии дыхательного тракта они высвобождаются из клеток в окружающие ткани, слизистое отделяемое, резко увеличивают секрецию эпителиальными клетками компонентов слизи. Вирусы взаимодействуют с белками и клетками секретов слизистых, повреждают эпителий, оказывают общетоксическое действие на организм. В результате формируется воспаление. Эпителиальные и моноклеарные клетки синтезируют провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-8, интерферон – альфа, ИЛ-10 (10, 55, 58, 60). Отмечается массивное повреждение эпителия дыхательных путей, повышается чувствительность организма к аэроаллергенам. Клетки воспаления – нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки секретируют медиаторы воспаления – гистамин, кинины, лейкотриены, тромбоксаны. Активированные вирусами и их антигенами CD4+ Th2 типа продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-10, что способствует продукции вирусспецифических антител IgE изотипа. У ребенка формируется атопический статус. Вирусная инфекция является наиболее значимым фактором риска развития атопического синдрома, особенно у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии. Клиническими проявлениями аллергии является бронхиальная астма, бронхит с аллергическим компонентом и др. (22).

Вирусиндуцированная иммуносупрессия. Установлено, что многие вирусы могут вызывать состояние иммуносупрессии. Наиболее показательным примером является ВИЧ-инфекция, при которой вирус повреждает CD4+ Т-лимфоциты и, таким образом, постепенно разрушает иммунную систему. Вирусы кори, герпеса, гепатита С и др. проникают в лимфоциты или АПК и вмешиваются в процессы созревания и дифференцировки клеток, модулируют их функциональную активность (1, 2, 4, 7). Вирус кори ингибирует продукцию моноклеарными фагоцитами интерлейкина 12, цитомегаловирус подавляет экспрессию молекул МНС II класса АПК, аденовирусы ингибируют транспорт пептидов вирусных белков и образование комплекса – пептид + молекулы МНС I класса (27, 30, 31). В развитии супрессивного фенотипа пациента важная роль принадлежит естественным регуляторным Т-клеткам (CD4+CD25+hi). Они составляют от 2-4% циркулирующих CD4+ Т-клеток. На их мембране, как правило, экспрессируется молекула ингибитора ко-стимуляции – CTLA-4 и толл-рецепторов 4,5,7 и 8 (24). Это означает, что одной из главных стратегий вируса в инфицированной клетке является блокирование ключевых процессов нормального ответа популяций клеток, нарушение кооперации между ними. Вирусиндуцированная иммуносупрессия является основным камнем преткновения при разработке эффективных живых вакцин (26, 39, 68). Некоторые механизмы, с помощью которых вирусы уклоняются от воздействия факторов иммунной системы, представлены в таблице 8.

Таблица 8

Компоненты и продукты репликации вирусов, интерферирующие с факторами защиты организма

Факторы хозяина	Вирусы	Компонент вирусов	Механизм
Интерфероны	ЭБВ	малые РНК-азы (EBERS)	блокирование активации протеин-киназ
	вирус осповакцины	gG-2-гомолог	нарушает фосфорилирование фактора элонгации eIF-2-а протеин-киназой
Комплемент	вирус осповакцины	гомологи комплекта	блокирует комплемент
Антитела	ВПЧ-1	gE/gI	связывает Fc-рецептор блокирует функцию
	миксомы	гомолог рецептора интерферонов	блокирует активацию клеток
Цитокины	вирус фибромы	гомолог рецептора ФНО	конкурирует с рецептором и блокирует функцию
	ЭБВ	гомолог ИЛ-10	утилизует эффект интерферона-гамма
	ЦМВ	ранние белки	блокируют транспорт липид-молекулы ГЛТ
Молекулы МНС I класса	аденовирусы	E3 белок	блок транспорта молекул к поверхности
Естественные киллеры	ЦМВ	гомолог ИЛ-18	блокирует функцию НК-клеток
Апоптоз	аденовирусы	14.7K	ингибирует каспазы
	ЭБВ	гомолог Bcl-2	ангиопоэтический эффект

Вирусные инфекции у иммунокомпроментированных лиц. Лица с врожденной или приобретенной иммуносупрессией представляют группу риска по предрасположенности к широкому кругу вирусных инфекций. В большей степени это относится к группе латентных вирусных инфекций, вызываемых вирусами герпеса, цитомегаловирусами и вирусом ветряной оспы. Клинически они проявляются рецидивирующими инфекциями. Новорожденные с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) демонстрируют рецидивирующую вирусную инфекцию уже на ранних этапах жизни (например, ротавирусная инфекция, проявляющаяся длительной диареей) (20, 41, 43). Применение иммуносупрессивной терапии пациентам после трансплантации органов может сопровождаться генерализованной ветряной оспой или пневмонией, обусловленными ЦМВ или паразитарными инвазиями (63). У лиц со сниженной продукцией или отсутствием антител (гипо- и агаммаглобулинемией) регистрируется персистенция вирусов и их экскреция в окружающую среду на протяжении месяцев или лет после перенесенной инфекции, а также после иммунизации живыми вакцинами (полиовакцина) (10, 11).

Закключение. Несмотря на интенсивные исследования механизмов противовирусного иммунитета в последние 60 лет многие его стороны (как в случаях самолимитирующих, персистентных и хронических вирусных инфекций) до настоящего времени не разрешены. С одной стороны это обусловлено чрезвычайным разнообразием видов и вариантов значимых для медицины вирусов, их высокой изменчивостью, а с другой – трудностями, возникающими при их культивировании, экспериментальном моделировании инфекции и в значительной мере определяется методическим уровнем исследователей. Наиболее полно постинфекционный и поствакцинальный иммунитет исследован при кори, полиомиелите, ВИЧ-инфекции, гепатитах В и С, гриппе А. При многих как «новых» (герпес 6-8 типов, лихорадка западного Нила, гепатит G, геморрагические лихорадки Ласса и Эбола), так и «старых» (бешенство, клещевой энцефалит, натуральная оспа) инфекциях информация по данному вопросу весьма скудна. Вместе с тем, понимание медицинской общественностью этиологической и патогенетической роли вирусов при гематологических, онкологических, аллергических, аутоиммунных, иммунодефицитных, кардиоваскулярных, гинекологических и эндокринологических заболеваний стремительно прогрессирует. Естественно, что это выдвигает на первый план задачу интенсификации научных исследований, как в области фундаментальной вирусологии, так и применительно к конкретным областям медицины с целью повышения эффективности ранней диагностики, разработки средств и способов иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусобусловленных заболеваний.

Литература

1. Болдырев, М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности». //Иммунология.-2006.-Том 27.-№3.-Стр.172-176.
2. Ершов, Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – 2005.-М.,- «Гэотар-Медиа», 356с.
3. Земсков, А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. – «Гэотар-Медиа».,-2005.-319с.
4. Злобин, В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита.-Иркутск. РИО ВСНЦ СЦ РАМН. – 2003.-272 С.
5. Киселев, О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов. В кн. «Фундаментальные направления молекулярной медицины». – 2005., Росток. Санкт-Петербург. Стр. 269-327.
6. Кудрявцев, И.В., Полевщиков А.В. Эволюция каскада комплемента: ранние этапы. Цитокины и воспаление. – 2005.-Т4.,-№1. – С 11-21.
7. Мишаева, Н.П., Вотяков В.И., Титов Л.П. Бешенство и другие лиссавирусные инфекции человека.-«Хата».,-2002.-279с.
8. Новиков, Д.К. Противовирусный иммунитет. Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002.-№1.-С.5-15.
9. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология. – «Высшая школа».,-2005.-301с.

10. Самойлович, Е.О., Титов Л.П. Механизмы специфического иммунитета против полиовирусов. Белор. мед. журн.-2003.-№3.-С.22-27.
11. Самойлович, Е.О. Антигенная изменчивость вакцинных полиовирусов в условиях формирования иммунного ответа. Белор. мед. журн.-2004.-№1.-С.71-73.
12. Семешко, Т.А. Иммунологические показатели эффективности лечения хронического гепатита С. Рецепт. – 2005.-№6. – Стр.19-29.
13. Симбирцев, А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины. Воспаление. – 2005.-№1.-С.3-10.
14. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. – Иммунология. – 2005.№ 6. С.368-376.
15. Скляр, Л.Ф., Никифоров Н.Д., Маркелов Е.В., Иванис В.А., Попов А.Ф. Системный и локальный цитокиновый профиль при хроническом гепатите С. – 2005.-Клиническая лабораторная диагностика. №12. Стр.42-44.
16. Титов, Л.П. Введение в иммунологию. Иммунокомпетентные клетки.- Медицина.-1997.-№2. С.36-38.
17. Титов, Л.П. Введение в иммунологию. Иммунокомпетентные клетки. – Медицина. 1997.-№3.-С.34-35.
18. Титов, Л.П. Введение в иммунологию. Молекулы иммунной системы. – Медицина.-1998.-№4.-С.32-35.
19. Титов, Л.П. Введение в иммунологию. Цитокины. – Медицина.-1998.-№1. – С. 29-33.
20. Титов, Л.П. Первичные иммунодефицитные состояния человека: проявления, генетика, диагностика, подходы к терапии. – Весці НАН Беларусі. Сер.мед.-біял. навук.-2001.№2.С.68-76.
21. Титов, Л.П. Антигенный гомеостаз и аутоиммунные заболевания. Весці НАН Беларусі. Сер.мед.біял. навук.-2003.-№1. – С. 89-103.
22. Титов, Л.П. Иммунология. Терминологический словарь. Минск. Беларуская навука. – 2004. 351с.
23. Титов, Л.П. Система комплемента: структура и иммунобиологическая роль. Весці НАН Беларусі. Сер. Мед.-біял. навук. – 2006.-№ 2.-С.
24. Ярилин, А.А., Донецкая А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3. – Иммунология.-2006. – Том 27.-№3. – Стр.176-184.
25. Airoidi, A., Zavaglia C., Silini E., Martinetti M et. Al. Lack of a strong association between HLA class II, tumor necrosis factor and transporter associated with antigen processing gene polymorphisms and virological response to a-interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Europ. Journal of Immunogenetics. – 2004.-,Vol.31., P.259-265.
26. Akira, S., Takeda K. Toll-receptor signaling.-2004.-,Nat. Rev. Immunol. – N4., pp. 499-511.
27. Alkarni, A., Koszinowski U.H. Viral mechanisms of immune evasion. Immunology Today. – 2000.-Vol.21.-N9.-P.-447-455.
28. Boehme, K.W, Compton T.-2004. Innate sensing of viruses by toll-like receptors. J.Virol. Vol.78.-P.7867-7873.
29. Borst, P. Mechanisms of antigenic variation: an overview. In “Antigenic variation”. Ed. Craig A. Acad. Press. – 2003.-P.1-16.

30. Borchers, A.T., Keen C.L., Shoenfeld Y., Silva J., Gershwin M.E. Vaccines, Viruses, and Voodoo. *Invest Allergol Clin Immunol.*-2002.-Vol.12., N-3.-P.155-168.
31. Chakravarty, S, Herkenham M. The toll receptors family: from microbial recognition to seizures.-2006.-*Epilepsy Current.*-Vol.6., N1.pp.11-13.
32. Ciurea, A., Hunziker L., Martinic M.M. et al. CD4+ T-cell-epitope escape mutant virus selected in vivo. – 2001.-*Nature Medicine.*-Vol.7., N7.-P.795-800.
33. Coccia, E.M., Severa M., Giacomini E., Monneron D et al. Viral infection and Toll-like receptors agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Eur. J of Immunol.*, vol.34., p-796-805.
34. Davis, J.S., Ikemizu S., Evans E.J., Fugger L., Bakker T.R., Merville P.A. The nature of molecular recognition by T-cells.-2003. – *Nature immunology.*-Vol.4.-N3.-P.217-224.
35. Diebold, S.S., Montoya M., Unger H., Alexopoulou L et al. Viral infection switches non-plasmacytoid dendritic cells into high interferon producers.-2003.-*Nature.*, vol.424., p. 324-328.
36. Doyle, S.E., Vaidya S.A., Connell R.O. et al. IRF3 mediates a TLR3/TLR4-Specific antiviral gene program. *Immunity.*-2002.-Vol.17., P.251-263. Finberg R.W., Kurt-Jones E.A. Viruses and Toll-like receptors. *Microbes Infect.*-2004.,-Vol.6.-P.1356-1360.
37. Ellis, T.N., Beaman B.L. Interferon-gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology.*-2004.-Vol.112.-P.2-12.
38. Goutagny, N., Vieux C., Decullier E., Ligeoix B. et al. Quantification and functional analysis of plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.* – 2004.,-Vol.1.-N189.-P.-1646-1655.
39. Hart, C, A., Rotavirus. In “Antigenic variation”. Ed. Craig A.Acad.Press. – 2003.P.84-101.
40. Herremans, T, Reinmerink J.K.J., Kimman H.G.A. e.a. Antibody responses to antigenic sites 1 and 3 of serotype 3 poliovirus after vaccination with oral live attenuated or inactivated poliovirus vaccine and after natural exposure. – *J. Clin.Diagn. Lab.Immun.*-2000.-Vol.7.-N1.-P.40-44.
41. Kohler, H., Bayry J., Nicolettif A., Kavertif S.V. Natural autoantibodies as Tools to Predict the Outcome of Immune Response. *Scand. Journal of Immunology.*-2003.-Vol.58.-P.285-289.
42. Liu, Y-J., Kanzler H., Soumelis V., Gilliet M. Dendritic cells lineage, plasticity and cross-regulation. 2001.-*Nature medicine.*-Vol.2.N7.-P.585-589.
43. Nathanson, N. *Viral Pathogenesis and Immunity.* Lippincott Williams & Wilkins.-2002. – 220P.
44. Naguwa, S.M., Gershwin M.E. *Allergy and Immunology secrets.* Hankey & Bellis, Inc./Philadelphia.-2001.-271P.
45. Nestle, F.O., Banchereau J., Hart D. Dendritic cells: on the move from bench to bedside.-2001.-*Nature Medicine.*-Vol.7. N7.-P. 761-765.
46. Oxford, J., Eswarasaran R., Mann A., Lambkin R. Influenza – the chameleon virus. In “Antigenic variation” Ed. Craig A.-2003. Acad. Press. P.52-83. Papadopoulos N.G.,

- Jonston S. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*.-2001.-Vol.1. P.144-152.
47. Pestka, S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.* – 2004.-Vol.202.-2896-2920.
48. Price, G.E., Gaszewska-Mastarlarz A., Moskop D. The role of alpha/beta and gamma interferons in developing immunity to influenza A virus in mice. *J. Virology.* – 2000.-Vol.74. P.3996-4003.
49. Pulendran, B., Palucka K., Banmchereau. Sensing pathogens and tuning immune responses.-2001.-*Science*.-Vol.293.-N5528.-P.253-256.
50. Riley, L.W. *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases*. ASM Press. Washington.-2004. – 348P.
51. Rother, K., Till G.O., Hansch G.M. *The Complement System*. Springer. – 1997. – 563P.
52. Sallie, R. Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation. *Virology Journal*. — 2005.-Vol.2.-N10.-P.1186-1200.
53. Simmonds, P. TT virus infection: a novel-host relationship. *J. Med. Microbiol.*-2002.-Vol.51.-P.455-458.
54. Slobod, K.S., Benaim E., Woodruff L., Nooner S., et.al. T-cell immunotherapeutic Populations Control Viral Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. *Immunol. Research*.-2001., Vol.24.-N3.-P.289-301.
55. Strauss, J.H., Strauss E.G. *Viruses and human disease*. Acad Press. San Diego.-2002. 383 P.
56. Tagizov, S.M., Berline J.W., Palefsky J M. Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells. – *Nature medicine*.-2003.-Vol. 9,-N3.-_307-321.
57. Titov, L.P. Regulation of the antigen-specific CD4+ Th1 type cells: a mainstream in therapy of chronic viral hepatitis. *Second Int. Conf. On Viral hepatitis and AIDS*.-1999.-Minsk.-Belarus. P.37.
58. Titov, L.P., Tarasiuk V.V., Charnashey D.A., DuBuske L.M. The concentration of serum total IgE in patients with viral hepatitis as the marker of CD4+T-cells subpopulations. //2004. *Ann. Meeting Amer. College of Allergy, Asthma and Immunology*. Boston. Nov.13-17. *Abstr. Book*.-Boston. 2004.-P.31-32.
59. Titov, L.P., Tarasiuk V.V., Charnashey D.A., Jmurivskay L.S., DuBuske L.M. TCR and CD28 expression in patients with chronic hepatitis B and C. // *AAAI 61st Ann.Meet.*, San Antonio. – *J. Aller. and Clin. Immunol.*-2005.-Vol.115.N2(suppl.)-P.S17(67).
60. Titov, L.P., Tarasiuk V.V., Charnashey D.A., Jmurovskay L.S. Correlation between Th1/Th2 cytokines production and proliferative activity of peripheral blood mononuclears in patients with viral hepatitis B and C. // *World congress of Gastroenterology: 7th Intern. Symp. On Cytokines and Chemokines*, Montreal, Quebec, Canada, September 8-9, 2005: *Abstr. Book*.-Montreal, 2005.-P.78-79.
61. Titov, L.P., Tarasiuk V.V., Charnashey D.A., Jmurovskay L.S., DuBuske L.M. Apoptosis indices in patients with acute and chronic viral hepatitis C and mixed

- hepatitis B and C. // AAAI 62st Ann. Meet. Miami Beach, Florida, March 3-7, 2006. – J.Aller. and Clin. Immunol.-2006.-Vol. 117, N2(Suppl.).-P.S207(797).
62. Thompson, M.M., Perez-Anvarez, Majera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. – Lancet Infection Diseases.-2002.-Vol.2.-P.461-471.
63. Vrolijk, J.M., Kwekkeboom J., Janssen H.L. et. al. Pretreatment intrahepatic CD8+ cells count correlates with virological response to antiviral therapy in chronic hepatitis C virus infection. J. Infect. Dis. – 2003. Vol.15.-N188.-P.1528-1532.
64. Wain-Habson, S. HIV variation – a question of signal – to-noise. In “ Antigenic variatin”. Ed.” Craig A. – 2003.-Acad.Press. P.16-32.
65. Waldmann, T.A. Immunotherapy: past, present and future.-2003.-Nature Medicine.-Vol.9.-N3.-P.269-277.
66. Yan, S.S., Wu Z-Y., Zhang H.P. et al. Supression of experimental autoimmune encephalomyelitis by selective blockage of encephalitogenic T-cell infiltration of the central nervous system.-Nature Medicine.-Vol.9.N3.-P. 287-293.
67. Yang, K, Puel A, Zhang S at al. Human TLR-7-, -8-, and -9-Mediated Induction of IFN- α /b and – 1 Is IRAK-4 Dependent and Redundant for Protective Immunity to Viruses. – 2005.-Immunity.-Vol.23, pp.465-478.
68. Zinkernagel, R.M., Hengartner H. Regulation of the immune response by antigen.-2001.-Science. Vol.293. — N5528.
69. Zinkernagel, R.M. Antimicrobial and postvaccinal immunity: credo. 2004. Allergy and Immunology.-2005.-T6.-N1.-P.9-13.
70. Zhou, J., Thompson D.K., Xu Ying, Tiedje J.M. Microbial functional genomics. Wiley-Liss – 2004.-590P.