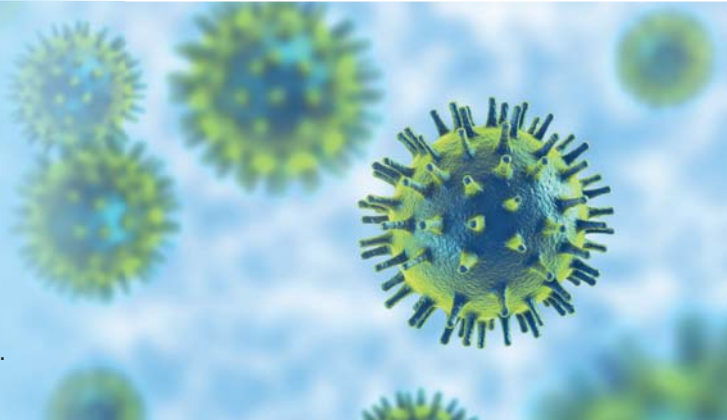


# Саботаж, камуфляж, мінливість: стратегії виживання вірусів

Паразит та хазяїн, вірус та імунна система — мільярди років вони еволюціонують разом. Крок одного є викликом для іншого, поштовхом до змін та вдосконалення. Щойно зміни відбулися, перший «гравець» повинен терміново надати відповідь. Чи корисними були зміни, чи вдалою — відповідь, визначає природний відбір. І так до безкінечності. Не дарма співіснування паразитів та хазяїв у біології часто описують як «гонку озброєнь». Весь час бути на крок попереду ворога — єдиний шанс на перемогу. Цю науку добре засвоїли віруси



## ЯК ІМУННА СИСТЕМА ССАВЦІВ ПРОТИСТОЇТЬ ВІРУСАМ

У перші години після зараження відповідь на вторгнення вірусу забезпечують неспецифічні реакції фагоцитозу, природних неспецифічних циркулюючих та секреторних антитіл, а також системи комплекменту. Імуноглобуліни та комплекмент адсорбуються на поверхні вірусів (вони розпізнають неспецифічні ознаки вірусів, наприклад, наявність на поверхні галактози дисахариду), що полегшує їхнє знищення клітинами-натуральними кілерами. Розмноження вірусів також пригнічує синтез інтерферонів, який індукують віруси та їхні компоненти.

У перші три дні після інфікування зміни охоплюють весь організм, запускається синтез прозапальних факторів, які спричиняють міграцію імунних клітин у вогнище зараження, стимулюють диференціювання лімфоцитів. До третього дня до неспецифічного підключається специфічний імунний захист, згодом у крові з'являються плазматичні клітини (В-лімфоцити), які синтезують специфічні антитіла проти вірусу, специфічні Т-хелпери, що активують інші клітини імунної системи, та Т-кілери, які цілеспрямовано знищують клітини, вражені вірусом. Для активації специфічних Т-клітин антигени вірусів мають бути презентовані на поверхні інфікованих клітин разом з білками головного комплексу гістосумісності (ГКГ) класу 1.

Інтенсивність специфічної відповіді протягом кількох тижнів наростає, після чого більшість специфічних клітин зникає, і залишаються лише клітини пам'яті, які у разі повторного зараження тим самим вірусом забезпечують швидший початок продукції специфічних антитіл.

Імунна відповідь — надскладний процес, в якому задіяні численні клітини, білкові фактори, медіатори, рецептори. Задля власного виживання віруси втручаються в нього на різних етапах: блокують взаємодії, пригнічують синтез певних факторів, змінюють рецептори, перешкоджають презентації власних антигенів Т-клітинами тощо.

## ВБИТИ ЧИ НЕ ВБИТИ

Попри те, що ми регулярно чуємо про вірусів-вбивць, жадликих та смертельно небезпечних, кінцевою метою будь-яких паразитів взагалі та вірусів зокрема не є смерть хазяїна. Вірусу не вигідно вбивати хазяїна, його мета — швидке та ефективне розмноження. Заради нього вірус еволюціонує, намагається знайти нові ніші, пристосуватися, навчитися виживати під тиском захисних систем

хазяїна. А смерть останнього — це побічний ефект розмноження.

Теоретично вірусу було б найкраще, якби хазяїн жив довго й щасливо, надаючи йому свої ресурси для відтворення. Але практично ефективне розмноження вірусу та збереження життя хазяїна можуть бути несумісними. Тому багато вірусів у процесі еволюції знайшли баланс між власним розмноженням та виживанням організму, який це розмноження уможливорює.

На жаль, є чимало й справжніх «вбивць», які намагаються максимально швидко розплодитися будь-якою ціною. Такі віруси зазвичай спричиняють висококонтagioзні інфекції, отже, хворий встигає до смерті (та й після смерті також) передати вірус великій кількості оточуючих. Прикладами такої безжальності є вірус натуральної віспи, гарячки Ебола, сказу. Останній, до речі, має унікальний механізм поширення — він змінює поведінку інфікованої тварини, робить її агресивною, і вона, вже приречена на смерть, через укуси активно передає вірус іншим тваринам.

У ході еволюції деякі віруси поєднали стратегії мирного співіснування та агресивного розмноження. Вони можуть тривалий час перебувати в організмі хазяїна, не виказуючи себе. Іноді такі віруси вбудовують свій геном в геном хазяїна (ВІЛ, віруси папіломи людини, простого герпесу, гепатиту В), а іноді просто «сплять» в цитоплазмі. Проте, якщо з хазяїном щось трапляється (хвороба, голодування, сильний стрес) і вірус «відчуває» загрозу власному існуванню, він активується, «прокидається», починає розмножуватися та переходить до інших хазяїв. Він може навіть вбити хазяїна, в клітинах якого спокійно жив багато років.

## МАЙСТРИ САБОТАЖУ ТА МАСКУВАННЯ

Стратегії виживання вірусів в організмі можна умовно поділити на дві великі групи. Представники першої — це переважно ДНК-вмісні віруси з великими (як для вірусів) геномами, що містять сотні генів. Їхні стратегії описують як «камуфляж» та «саботаж» — вони мають цілий арсенал складних «високотехнологічних» засобів, які дозволяють їм залишатися непомітними для імунної системи хазяїна або ж виводити з ладу її системи захисту. Деякі віруси можуть перебувати в клітинах хазяїна до кінця його життя, і останній не в змозі здихатися непроханих «квартирантів».

Відомий майстер камуфляжу — вірус простого герпесу (ВПГ). Він перешкоджає презентації власних антигенів на інфікованих

клітинах. На ранніх стадіях реплікації віріонів ВПГ синтезує білок ІСР-47, який пригнічує молекули-транспортери ТАР, необхідні для з'єднання вірусного антигена з білками ГГК класу 1. У результаті на поверхні клітин, заражених ВПГ, не з'являється сигналів, зрозумілих імунній системі, отже, ефективний клітинний імунітет не формується. Порушення презентації вірусних антигенів допомагає ухилитися від уваги Т-клітин аденовірусам, вірусу кору, цитомегаловірусам.

ВПГ вміє також пригнічувати систему комплементу. Відомо, що активований комплемент може спричиняти прямий лізис віріонів, а може полегшувати їхній фагоцитоз. ВПГ містить глікопротеїн, який з'єднується з компонентом С3b і таким чином інгібує як класичний, так і альтернативний шлях комплементу. А вірус коров'ячої віспи секретує білки, які шляхом блокування компонента С4b перекривають класичний шлях комплементу і таким чином значно ускладнюють знищення віріонів.

Деякі віруси (поксвіруси, гаммагерпесвіруси) мають гени, які кодують білки, гомологічні клітинним цитокіновим рецепторам, що дозволяє їм зв'язувати клітинні цитокіни та зменшувати їхній негативний вплив на реплікацію вірусу. Зокрема вони нейтралізують інтерферон, що сприяє реплікації вірусу і дозволяє йому уникнути впливу імунної системи.

Другу стратегію виживання обрали переважно РНК-вмісні віруси. Їхні геноми не такі стабільні та легко мутують, вони можуть змінювати власні білки буквально при кожному циклі репродукції. Імунній системі важко впізнати та вполювати ворога, який постійно змінює свою антигенну «зовнішність». Здатність до швидких змін — основа виживання вірусів другої групи (наприклад, вірусу грипу, ящуру, ВІЛ, риновірусів, вірусу гепатиту С).

Багато вірусів застосовують одночасно кілька стратегій протистояння імунній системі. Так, наприклад, у вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) стратегію швидких змін забезпечує низька точність роботи зворотної транскриптази, яка бере участь в реплікації вірусного геному, тобто ВІЛ змінюється з кожним циклом розмноження, і хворий вмирає не від того вірусу, яким заразився. А стратегія «камуфляжу» у ВІЛ реалізується шляхом зменшення на поверхні інфікованого ВІЛ CD4-лімфоцита кількості білків ГГК класу 1, без яких цитотоксичні лімфоцити не можуть впізнати та зруйнувати заражену клітину.

«Саботувати» внутрішньоклітинні механізми захисту навчився вірус гепатиту С. Блокування РНК-залежної протеїнкінази (ферменту, що розпізнає дволанцюгову РНК, яка з'являється в клітині лише за наявності вірусів) дозволяє йому уникати дії інтерферону. Крім того, вірус гепатиту С — чемпіон з мінливості. Завдяки мутаційній активності вірусу в організмі хворого одночасно можуть бути наявні кілька десятків підвидів збудника. Це значно утруднює боротьбу з вірусом та є однією з причин частоті персистенції вірусу гепатиту С та хронізації захворювання.

Віруси здатні також спричиняти генералізовану імуносупресію. Це стосується вірусів епідемічного паротиту, кору, Епштейна — Барр, цитомегаловірусу, ВІЛ. Останній, як відомо, досягає цього інфікуванням та пригніченням функцій імунокомпетентних клітин. А, наприклад, вірус Епштейна — Барр продукує білок BCRF1, на 84% гомологічний клітинному цитокіну інтерлейкіну-10. Як і інтерлейкін-10, BCRF1 знижує продукцію гамма-інтерферону, фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-2 — важливих компонентів протівірусного імунітету.

Дослідження механізмів протидії вірусів імунному захисту організму, з одного боку, розкриває «слабкі місця» нашого імунітету, а з іншого — демонструє потенційні мішені для розробки протівірусних засобів.

**Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук**



КОЛИ АТАКУЮТЬ ВІРУСИ...

# НЕОПРИНОЗИН

- **унікальна подвійна дія — протівірусна та імуномодуюча**  
- пригнічує реплікацію ДНК і РНК вірусів  
- відновлює імунітет
- **доведене ефективне лікування та профілактика ГРВІ та грипу**
- **зручність дозування завдяки формі випуску – сироп**
- **для дорослих і дітей віком від 1-го року**

РУ № UA/14587/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**Склад:** 5 мл сиропу містить 250 мг інозину пранобексу. **Лікарська форма.** Сироп. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами; папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокітцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вух, вагіни та шийки матки (у складі комплексної терапії); гострий вірусний енцефаліт (у складі комплексної терапії); вірусні гепатити (у складі комплексної терапії); підгострий склерозуючий паненцефаліт (у складі комплексної терапії). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1мл/кг), зазвичай 3г/добу (20 мл сиропу 3 – 4 рази на добу). Максимальна добова доза – 4 г. Діти віком від 1 року: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1мл/кг), рівномірно розподілена на 3 – 4 прийоми згідно інструкції.