

УДК: 616.2.002.018.73.612.013

Маслянко Р. П., д.б.н., професор;
Левківський Д.М., к.вет.н., доцент;
Сторчак Ю.Г., аспірант[©]

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С. З. Гжицького*

АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ІНТЕРФЕРОНУ

У статті представлено сучасні дані про особливості функціонування системи інтерферону в ранньому віці, проаналізовано результати досліджень інтерферонового статусу у дітей і тварин з різними захворюваннями органів дихання та шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: система інтерферону, імунна система, вірусні хвороби, захворювання органів дихання та шлунково-кишкового тракту.

Проблема лікування та профілактики вірусних хвороб респіраторного та шлунково-кишкового тракту (ШКТ) постійно знаходиться у сфері лікарів гуманної та ветеринарної медицини. Щорічно лише в Україні захворюваність дітей вірусним респіраторними інфекціями складає 4,5-5 млн. випадків [17]. Не менше страждає вірусними хворобами молодняк тварин. Високий рівень захворюваності пов'язаний з винятковою легкістю розповсюдження інфекції в скupчених колективах і практично повною відсутністю можливостей профілактики розповсюдження віруса через повітря [17]. Наприклад, діти до 3-х років у 2-3 рази частіше хворіють на вірусні респіраторні інфекції, ніж діти старше 10 років [6, 15].

Складності проблеми профілактики та лікування вірусних інфекцій спонукали дослідників до всебічного вивчення як самих вірусів, так і системи проти вірусного захисту, в першу чергу, системи інтерферону.

За останні роки досягнуто значних успіхів у розумінні молекулярних механізмів противірусної дії інтерферону (ІФН), а також механізми протидії інтерферонового захисту організму самих вірусів [14, 29].

На сьогодні склалося уявлення про багатокомпонентність системи ІФН, яка функціонує в організмі як інтегральна частина імунної системи. Система ІФН об'єднує гени та їх рецептори, а самі інтерферони є по суті цитокінами, специфічними клітинними рецепторами, а ферментні системи, що активуються при взаємодії ІФН з цим рецепторами [19].

Відкрито і достатньо повно вивчено більше 20 ІФН, різних за структурою та біологічними властивостями, та об'єднані у 2 типи: вірус-індукований I типу (ІФН- α і ІФН- β) та імунний II типу (ІФН- γ).

У фізіологічних умовах продукція та елімінація ІФН знаходиться в стані динамічної рівноваги, а їх концентрація у сироватці крові не перевищує фонових величин [9].

[©] Маслянко Р. П., Левківський Д.М., Сторчак Ю.Г., 2013

Основна функція ІФН I типу – індукція антивірусного стану клітини. Синтез α і β ІФН індукується вірусами, бактеріальними ліпополіщукрами за РНК та їх аналогами. Для реалізації повного противірусного ефекту ІФН I типу потрібний достатній синтез α - і β -ІФН. В експериментах на тваринах показано, що в результаті прицільної руйнації єдиного гена, що кодує синтез ІФН- β , зростає сприйнятливість до вірусних хвороб, оскільки ізотопи ІФН- α не в стані компенсувати цю втрату ІФН- β [12]. Через низьку дифузійну здатність в інфікованій тканині створюється висока концентрація ІФН- β [7, 22].

Головною функцією ІФН II типу є модуляція імунної відповіді. Основними продуcentами ІФН- γ є Т-гелпери 1-го типу, дендритні клітини, В-лімфоцити та цитостатичні клітини-супресори [25].

Взаємодія ІФН з клітиною здійснюється лише за допомогою специфічного рецептора, що пронизує цитоплазматичну мембрну. Позаклітинна його частина містить розпізнавальний домен, а внутрішньоклітинна, що складається з приблизно 500 амінокислотних залишків, здійснює передачу сигналу контрольним елементам, які попереджають ген [26]. За розмірами зовнішня частина молекули значно менша і містить 231 амінокислотний залишок. Хоча, сам рецептор ІФН- γ закодований у 6-й хромосомі, а в передачі сигналу активації в клітину при його введенні беруть участь також гени 21-ї хромосоми [24, 31].

Реалізація основних ефектів інтерферонів залежить від рецепторної активності. В експериментах миші з дефектом рецепторів до α - і β -ІФН були дуже чутливі до вірусних інфекцій, зберігаючи, при цьому, нормальну стійкість до бактерій, і навпаки, при прицільному руйнуванні рецепторів ІФН- γ тварини виявили високу чутливість до бактеріальних агентів при достатньому противірусному захисті [29].

Інтерферон було відкрито А. Айзексом як фактор, що володіє вираженими противірусними діями, пригнічення вірусної репродукції спостерігається при дуже низькій концентрації ІФН [7, 12], що можна порівняти з активністю феромонів.

Таким чином, ІФН складає першу лінію захисту проти вірусів, який діє ще до того, як імунні механізми виявляються задіяні. ІФН не володіють специфічністю по відношенню до вірусів і діють, пригнічуючи на репродукцію різних вірусів, хоча, останні володіють неоднаковою чутливістю до ІФН.

Основні етапи розвитку антивірусного стану макроорганізму можна представити таким чином. Зв'язування ІФН з рецепторами призводить до активації факторів транскрипції, таких як інтерферон-регулюючі фактори (ІРФ) і фактори сигнальної трансдукції – STAT (signal transducer and activator of transcription). Внаслідок активування ІФН- γ , фактор транскрипції STAT 1- α (гама-активуючий фактор GAF) переміщується в ядро клітини і взаємодіє з гама-активованою послідовністю ДНК (GAS), що призводить до активації транскрипції ІФН- γ індуцибельних генів [24, 31].

В результаті активації групи генів, локалізованих у 21-й хромосомі, формується більше 20 нових внутрішньоклітинних білків, які сприяють

виникненню резистентності до вірусів, але відсутні в клітинах, що не зазнали впливу ІФН [24, 27, 28]. Активація ІФН-залежної ферментної системи 2',5'-OAS-RN-ase L є основним механізмом противірусної дії.

Відкрито і достатньо вивчено інші механізми противірусної дії. Серед них – пригнічення процесу метилювання синтезованих мРНК, що робить можливим їх участь у синтезі білка, активації фосфодиестерази, яка призводить до придушення участі тРНК у зборці білкового поліпептиду на рибосомах, специфічного пригнічення трансляції вірусних тРНК без впливу на синтез білків. Однак, ці механізми ефективні лише по відношенню до обмеженого числа вірусів. Лише поєднання цих механізмів забезпечує надійність противірусного захисту [36].

В процесі еволюції деякі віруси набули здатності протистояти дії ІФН, блокуючи синтез або пригнічуючи активність індукованих ними білків.

Основними стратегіями захисту вірусів від дії ІФН є: мімікрія – кодованих вірусами білків «послідувати» клітинним компонентам шляхи трансдукції сигналу інтерферонів; продукція білків, які порушують активність сигнального шляху GAK-STAT; блокаторів факторів транскрипції та ін. [30, 31].

ІФН можуть діяти на імунну систему господаря різними шляхами, змінюючи експресію мембраних рецепторів і антигенів системи головного комплексу гістосумісності (ГКГ), продукцію та секрецію внутрішньоклітинних білків, функціональну активність імунокомпетентних клітин, кількість і склад цитокінів [22].

Модуляція експресії білків ГКГ є важливим аспектом імунобіологічної дії ІФН, оскільки через і поверхневі структури здійснюється міжклітинна взаємодія в процесі імунної відповіді. Біологічна активність ІФН- α і ІФН- β здійснюється лише в результаті посилення експресії антигенів I класу ГКГ, а ІФН- γ – при посиленні експресії антигенів II класу ГКГ, що має важливе значення для контролю імунної відповіді. Так, Т-гелпери розпізнають антигени при участі МНС-DR-антигенів на поверхні антигенпрезентуючих клітин. В свою чергу, активовані Т-гелпери декретують ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП, ІФН- γ , які посилюють експресію антигенів цього класу на макрофагах [12, 16]. ІФН- γ є найбільш вираженим спеціалізованим індуктором диференціації моноцитів у ефекторні клітини, індукуючи експресію понад 100 різних генів у геномі макрофагів [23].

Таким чином, на початку гострого перебігу вірусної патології активуються переважно механізми противірусного захисту, зумовлені ІФН- α і – β , в цей час, як ІФН- γ забезпечує більш пізній контроль над інфекційним процесом, відіграючи роль у неспецифічному захисті організму, стимулюючи цитолітичну активність Т-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів [5, 14, 29].

Негативним фактором регуляції ІФН у клітинах є специфічний інгібітор ІФН. Цей інгібітор виявляється приблизно у 60% людей, але рівень їх відносно невисокий. Клінічно при лікуванні вірусних інфекцій інгібітор звичайно не

проявляється. Інгібітор ІФН у мишей було виділено в очищенному виді. Він виявився поліпептидом за молекулярною масою 8-10 кДа [26].

За деякими даними, ІФН знаходиться в антагонізмі з ростовими гормонами, зокрема, з тромбоцитарним ростовим фактором, що варто враховувати при клінічному застосуванні ІФН. Доцільно також уникати застосування ІФН в поєднанні з кортикостероїдами, які знижують активацію імунних ефектів [29].

У клінічній практиці стан системи ІФН оцінюється за рівнем сироваткового ІФН та за здатністю клітин продукувати його *in vitro* після взаємодії різних індукторів [1, 10].

Останнім часом посилено вивчаються закономірності інтерферонової продукції залежно від віку дітей. Вияснено, що у дітей здатність лімфоцитів до продукції ІФН- α/γ вірогідно нижча, ніж у дорослих. ІФН в ранньому віці мають менш виражені антивірусні та імуномодлюючі властивості, що може визначати підвищену чутливість до кишкових та респіраторних інфекцій. У новонароджених при формуванні протиінфекційного захисту організму беруть участь лише ІФН- γ , хоча синтез його знижений [6, 8, 12].

Функція системи ІФН порушується в умовах стресу, при недостатньому харчуванні, гіповітамінозах, рецидивуючих і хронічних хворобах, бронхолегеневих хворобах [1, 5]. У таких дітей автори спостерігали зниження вірус-індукованої продукції ІФН- α та мітогенстимулюючу продукцію ІФН- γ у поєднанні з нормальним або підвищеним рівнем ІФН у сироватці крові. Високі рівні сироваткового ІФН є свідченням довго тривалості запального процесу та можуть бути зв'язані з активацією інтерферону залежних механізмів противірусного захисту при персистенції вірусів і внутрішньоклітинних організмів [5].

Таким чином, ретроспективно оцінюючи представлені дані, слід підкреслити, що ІФН має плейотропну дію. Залежно від конкретних обставин і концентрації у вогнищі, ІФН може бути як позитивним, так і негативним регулятором активності практично будь-якого ефектора імунітету. Наведені сучасні відомості про особливості інтерферонового статусу в організмі господаря при вірусних інфекціях з повторними гострими і хронічними рецидивуючими хворобами респіраторного та кишкового тракту демонструють можливість та перспективність застосування у даних категорій хворих засобів, які впливають на систему ІФН, однак, набір останніх повинен бути суверо диференційованим.

Література

1. Аліханова С.В. Інтерфероновий статус та продукція фактору некрозу пухлин у дітей, хворих на бронхіальну астму / С.В. Аліханова // Вестник проблем бiol. и медицины.-2003.-с.75-77.
2. Вольбот Ю.К. Стан неспецифічної резистентності та системи імунітету у дітей раннього віку / Ю.К. Вольбот, О.В. Кліменко // Укр.мед.альманах.-2008.-№2.-с.203-205.

3. Вольбот Ю.К. Застосування «Анаферону дитячого» в лікуванні гострих респіраторних інфекцій у часто хворючих дітей раннього віку / Ю.К. Вольбот, О.М. Таран // Совр. Педіатрія.-2007.-№3.-с.81.
4. Вольбот Ю.К. Особливості функціонування системи інтерферону у дітей раннього віку / Ю.К. Вольбот, О.М. Таран // Мед.перспективи.-2007.-№4.-с.72-78.
5. Бордій Т.А. Стан неспецифічної резистентності при рецидивуючому та хронічному бронхіті у дітей / Т.А. Бордій // Вісник проблем біології та мед.-2003.-№6.-с.78-81.
6. Ершов Ф.М. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / Ф.И. Ершов, М.Г. Романов // М.- «ГЭОТАР Медиа». -2009.-352 с.
7. Ершов Ф.М. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.М. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // Цитокины и воспаление.-2004.-№1.-с.3-6.
8. Ершов Ф.М. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.М. Ершов, О.И. Киселев // М.-2005.-368 с.
9. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты / Ф.И. Ершов // М.- ГЭОТАР Медиа.-2005.-226 с.
10. Заболевания иммунной системы (Диагностика и терапия) / Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитый // М.- Эксмо.-2208.-496с.
11. Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский // СПб.: Формат.-2000.-562 с.
12. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология.-2002.-№2.-с.77-79.
13. Кетлинский С.А, Цитокині / С.А. Кетлинский // М. Фолиант.-2008.-552с.
14. Маслянко Р.П. Система інтерферону та її роль в імунітеті / Р.П. Маслянко, Л.Я. Божик і ін. // Наук. Вісник ЛНУВМтаБТ.-2012.-т.14(52).-ч.2.-с.93-100.
15. Маслянко Р.П. Иммунологические аспекты вирусного гастроэнтерита телят / Р.П. Маслянко, Д.М. Левкивский // Матер. Междунар. Конф.- Санкт-Петербург.-2204.-с.88-89.
16. Маслянко РП. Імунні фактори захисту телят проти вірусних інфекцій / Р.П. Маслянко, Д.М. Левківський // Наук. Вісник ЛНУВМтаБТ.-2012.-т.14(52).-№2.-с.219-224.
17. Осидак Л.В. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ детей / Л.В. Осидац // Лечащий врач.-2003.-№2.-с.29-34.
18. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста / М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб // М.-2006.-с.84.
19. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / М.Г. Романцева, Т.В. Сологуб // М.-2006. 96 с.
20. Эпштейн О.И. Информационные аспекты сверхмалых доз веществ / О.И. Эпштейн // Элементы информ.биол.-М.-2001.-с.135-176.

21. A transcriptional signaling pathway in the IFN system mediate by 9`5`-oligoadenylate activation of R Nase L/K.Malathi, J.M. Paranjape, E.Bulanova // Proc.Natl.Acad.Sci.USA.-2005.-v.102.-p,14533-14538.
22. Biron C.A. Interferons α and β as immune regulators / C.A. Biron // Immunity.-2001.-v.14.-p.661-664.
23. Coordinated distinct roles for IFN-alpha, beta, JL-12 and JL-15 regulation of NK cell responses to viral infection / K.B. Nguve // Immunologe.-2002.-v.169.-p.4279-4287.
24. Desloges N.Role of the protein kinase PKR in the inhibition of varicella – zoba virus replication by beta interferon and gamma interferon / N. Desloges // J. Gen. Virol.-2005.-v.86.-p.1-6.
25. Ellis T.N. Interferon-gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function / T.N. Ellis, B.J. Besman // Immunology.-2004.-v.112.- p.2-12.
26. Gamma interferon plays a Crucial Early Antiviral Role in Protection against West Nile Virus infection / B. Shrestha, T. Wang // J. Virol.-2206.-v.80.-p.5338-5348.
27. Haller O. Mxproteins: mediators of innate resistance to RNA-viruses / O. Haller, M. Frase, G. Kochs // Rev. Sci. Technol.-1998.-v.17-p.220-230.
28. Interferon-gamma represses IL-4 expression via JRF-1 and JRF-2 / B. Eiser, M. Lohoff, S. Koch // Immunity.-2002.0v.17.-p.703-712.
29. Marrack P. Type I interferons keep activated T-cells alive / P. Marrack // J.Exp.Med.-1999.-v.189.-p.521-530.
30. Samuel C.E. Antiviral Actions of Interferons / C.E. Samuel // Clin. Microbiol. Rev.-2001v.-14.-p.778-809.
31. Sktrichman R. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity / R. Sktrichman, C.E. Samuel // Curr.Opin.Microbiol.-2001.-v.4.-p.251-259.
32. Uddin S. Mechanisms of type-I interferon signal transduction / S. Uddi, L.C. Piatanlas // J. Bioch. Mol. Biol.-2004.-v.37.-p.635-641.

Summary

**R.P. Maslyanko, D.M. Levkivsky, Storchak Y.G.
ANTIVIRAL ACTIVITY OF SYSTEM INTERFERONS**

Contemporary views on structure ad functions in interferon system are exponent in the article. Mechanism and effect of interferon system is described in details. Issues of connection between immune and interferon system are elucidated.

Cotemporary data about features of function of interferon system in children and animals are presented. Results of research of interferon status in children with repeated acute and recidivate diseases of respiratory system are analyzed.

Key words: children, animals, system of interferon, interferon status immune system, recidivate and chronic diseases.

Рецензент – к.б.н., доцент Турко І.Б.