

Особенности иммуносупрессии при вирусных инфекциях

Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Наследникова И.О.,
Воронкова О.В., Слепичева Н.Р.

Characteristics of immunosuppression by viruses infections

Churina Ye.G., Urazova O.I., Novitsky V.V., Naslednikova I.O.,
Voronkova O.V., Slepicheva N.R.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др.

В статье рассматриваются причины вторичных иммунодефицитов, сопровождающих течение инфекционных заболеваний вирусной природы. Освещаются молекулярные механизмы, обуславливающие вирусиндуцированную иммуносупрессию, в том числе роль в ее формировании CD4⁺CD25⁺-Т-лимфоцитов, известных также как Т-регуляторные клетки (regulatory T-cells, или Treg), способные экспрессировать foxp3 – фактор, контролирующей транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и секрецию цитокинов, участвующих в супрессии иммунного ответа.

Ключевые слова: вирусы, иммунный ответ, иммунодефицит, иммуносупрессия, Т-регуляторные клетки.

In the article is consider reasons of the second immunodeficiency, attendants flow the infectious diseases of viral kind. It is established, that molecular machinery make conditional viral-induce immunosuppression, in those number role in her forming CD4⁺ CD25⁺ T-lymphocytes, witch known as regulatory T-cells or T-reg, able expressed Foxp3 factor control transcription genes responsible for differentiation T-cells and secretion cytokins, participated in the suppression of immunity response.

Key words: viruses, immunity response, immunodeficiency, immunosuppression, regulatory T-cells.

УДК 616.9-092.19-097

Введение

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты имеют более широкое распространение в сравнении с первичными (врожденными) иммунодефицитами. Приобретенные иммунодефициты могут быть результатом воздействия факторов окружающей среды и эндогенных субстанций. Факторы, ответственные за индукцию вторичных иммунодефицитов, включают в себя возбудителей инфекционных болезней, фармакологические вещества, эндогенные гормоны [12, 13, 19]. Однако наиболее частой причиной вторичных дефицитов являются инфекционные заболевания вирусной природы. Многие вирусы индуцируют подавление клеточного звена иммунного ответа [4, 5, 22].

Иммуносупрессия, индуцируемая вирусами

То, что вирусы могут влиять на показатели иммунитета, было обнаружено von Pirquet еще в 1908 г., когда он отметил, что коревая инфекция задерживает развитие гиперчувствительности замедленного типа у пациентов, имевших нормальный ответ на введение антигенов микобактерий туберкулеза [2, 5]. Таким образом, von Pirquet был первым, кто внес иммунологический аспект в объяснение развития повышенной чувствительности к суперинфекциям у пациентов с вирусными заболеваниями. Следующим сообщением, подтвердившим эту гипотезу, стало то, что вирус инфлюэнцы также подавляет реакцию организма на туберкулин. В течение последующих 40 лет не было публикаций о влиянии вирусов на иммунную систему.

С начала 1960 г. появились данные о том, что онкогенные вирусы обладают иммуносупрессивным действием. В конце 60-х — начале 70-х гг. прошлого столетия опубликовано большое количество сообщений, подтверждающих концепцию подавления иммунитета онкогенными вирусами. При этом было отмечено, что угнетается как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета [4].

Изучение многих неонкогенных вирусов показало, что они также проявляют иммуносупрессивную активность. Установлено, что вирусная коревая инфекция у человека может индуцировать временное состояние иммуносупрессии за счет разрушения Т-лимфоцитов в Т-зависимых зонах лимфоидных структур, что обусловлено наличием специфических рецепторов вируса кори на поверхности Т-клеток [21].

Многие исследователи рассматривали иммуносупрессию, обусловленную вирусами, как важный фактор, вызывающий персистентные инфекции, ведущие к хроническим заболеваниям и формированию опухолей. Однако в середине 1970-х гг. количество исследований в этой области вирусологии резко сократилось. Их возрождение относится к 80-м гг. XX столетия. При этом авторы пытались выяснить молекулярные механизмы, обуславливающие вирусиндуцированную иммуносупрессию. Таким образом, представления об изучении взаимоотношений между вирусом и иммунитетом не являются новыми. Очередная активизация исследований в этой области наметилась в связи с открытием и изучением вируса иммунодефицита человека [1].

Механизмы взаимодействия ВИЧ с различными звеньями иммунной системы

Известно, что продуктивное взаимодействие вируса и клетки включает несколько фаз: адсорбцию вируса и его проникновение в клетку, «раздевание» вируса, биосинтез вирусных компонентов, формирование вирусных частиц и выход вируса из клетки. Вирус существенно изменяет метаболизм клетки, и трансформированная клетка уже по-особенному взаимодей-

ствует как с родственными, так и с другими клетками организма [1, 3].

Начало заболевания обычно проявляется на фоне интенсивной репродукции вирусов в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), эпителии органов дыхательной или пищеварительной систем, крови и др. Возникающие в результате иммунного ответа антитела в определенной степени препятствуют распространению вируса в организме, но существенно не влияют на процессы его репродукции. Создается впечатление, что антитела не только не определяют исход первичной вирусной инфекции, но и могут маскировать циркулирующий вирус в крови и других жидкостях организма. Более выражены в начальном периоде инфицирования реакции неспецифической защиты — повышение температуры, высокий уровень образования различных ингибиторов, интерферона и др. [14].

В иммунопатогенезе СПИДа, по мнению большинства исследователей, решающее значение имеет избирательное цитотоксическое воздействие ВИЧ на Т-лимфоциты-хелперы-индукторы (CD4⁺-клетки), что в первую очередь проявляется в снижении противовирусного, противомикробного и противоопухолевого иммунитета. Следствием указанного выступает накопление вируса в крови и интенсивное его распространение в организме, усугубление течения и необратимое развитие оппортунистических инфекций, ускорение злокачественного роста вследствие преморбидного действия персистирующих в клетках опухоли частиц вируса и поражения натуральных киллеров [10, 23].

Первичное селективное цитодеструктивное действие вируса на Т-хелперы-индукторы проявляется в развитии лимфоцитопении, снижении числа циркулирующих в крови CD4⁺-клеток и угнетении пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на действие митогенов (фитогемагглютинин, конканавалин А, специфические антигены), снижении или полном отсутствии реакции гиперчувствительности к кожным аллергенам, снижении пролиферации аутологичных лимфоцитов в смешанной реакции, ослаблении экспрессии Т-клеточных рецепторов к интерлейкину-2, дефектности продукции лимфокинов, поликлональной

активации В-лимфоцитов с продукцией большого числа фракций иммуноглобулинов [8].

Возбудитель СПИДа имеет выраженный тропизм к Т-лимфоцитам и другим клеткам (Т-хелперы, В-клетки, моноциты, макрофаги). Указанное сродство обусловлено чрезвычайно высоким аффинитетом гликопротеида наружной оболочки вириона к рецептору CD_4 , располагающемуся на поверхности Т-хелперов. Было доказано, что мембранный белок лимфоцитов CD_4 служит рецептором для ВИЧ. Что касается вирусных белков, то лишь один из них с молекулярной массой 11 000 Да (белок $gp120$) способен связываться с белком CD_4 [17].

Существует целый ряд дополняющих друг друга механизмов взаимодействия ВИЧ с Т-хелперами. Последние стимулируют функции Т-киллеров и макрофагов, индуцируют продукцию антител В-лимфоцитами. Лимфоциты-носители молекул CD_8 могут быть либо киллерами, либо супрессорами [7]. Некоторые из механизмов еще спорны, подвергаются изменениям; постоянно возникают новые детали и нюансы влияния ВИЧ на иммунную систему.

Механизмы вирусиндуцированной иммуносупрессии

Существуют убедительные доказательства того, что фактически все вирусы подавляют иммунную систему, но механизмы их воздействия различны.

Инфицирование лимфоидных клеток

Основной и очевидный путь подавления иммунной защиты вирусами — это репликация вирусов в клетках, обеспечивающих иммунитет.

Данный механизм характерен для ряда вирусов, способных внедряться в Т- и В-лимфоциты или макрофаги. Инфицирование лимфоидных или моноцитарных клеток может приводить к направленному их разрушению. Уменьшение количества иммунокомпетентных клеток однозначно провоцирует снижение иммунной функции в целом. Даже если только одна субпопуляция клеток направленно инфицирована, возникают патологические изменения во всей им-

мунной системе. Например, при разрушении CD_4^+ -клеток на фоне ВИЧ-инфекции происходит увеличение количества клеток с супрессорной активностью, CD_8^+ -цитотоксических клеток, и, таким образом, индуцируется иммуносупрессия; если же инфицируются CD_8^+ -клетки, происходит увеличение количества и функциональной активности В-клеток либо Т-эффекторных клеток, что может вызывать иммунопатологические процессы [5, 20].

В отсутствие открытой литической инфекции поражение лимфоидных клеток приводит к возникновению персистентной инфекции, что представляет собой вирусную репликацию, не сопровождающуюся активным (полным) разрушением клеток организма [5, 20].

Важным является то, что в лимфоидной системе должен быть хотя бы один подходящий участок для персистенции вируса. Так, высокоцитотоксичные вирусы, такие как адено- и энтеровирусы, способны персистировать в лимфоцитах и макрофагах, устанавливая, таким образом, культуральное равновесие с клеточной популяцией. В присутствии этих персистирующих вирусов инфицированные клетки могут нормально функционировать, прекращать или изменять свои функции [18].

Одной из таких функций считается повышение активности клеток-супрессоров. В дополнение к этому инфицирование лимфоцитов может изменять их способность к нормальной миграции, что приводит к определенному увеличению или снижению численности популяций или субпопуляций лимфоидных клеток в лимфоидных органах и кровеносных сосудах. При некоторых вирусных инфекциях установлено избирательное истощение специфических лимфоидных зон. Соответствующие изменения в микросреде органов, возникающие из-за дефекта в геноме, могут также способствовать иммуносупрессии [6, 15]. Однако при ряде вирусных инфекций животных и человека подобный механизм иммуносупрессии не установлен.

Активация клеток-супрессоров

Усиление активности клеток-супрессоров может происходить при вирусных инфекциях,

подобных ретровирусным. Инфицирующие вирусы, не похожие на большинство антигенов, являются самореплицирующимися иммуногенами. Они не только экспрессируют свои антигены на поверхности различных типов клеток, но также стимулируют экспрессию новых клеточных антигенов. Если новые антигены являются антигенами МНС (Major Histocompatibility Complex), они могут создавать условия для презентации антигена клеткам, имеющим обычно в своем составе другие антигенные структуры [17].

Таким образом, вирусы способствуют перегрузке иммунной системы и активируют ее различными способами. При этом избыточная стимуляция иммунорегуляторного механизма приводит к повышению активности клеток-супрессоров. Большинство супрессорных клеток, описанных при вирусных инфекциях, являются $CD3^+/CD8^+$ -клетками или макрофагами, хотя В-, НК- и НК-Т-клетки также обладают супрессорной активностью. Супрессорные клетки могут стимулировать свою активность напрямую через клеточные взаимодействия или с помощью супрессорных факторов [15].

Супрессорные факторы

Цитокины, выполняющие функции супрессорных факторов, могут продуцироваться лимфоцитами, макрофагами или инфицированными клетками. Эти цитокины либо специфически подавляют иммунный ответ к вирусам (интерлейкин (IL)-4, IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF) β), либо обладают неспецифической активностью. При некоторых инфекциях могут обнаруживаться факторы со специфическими и неспецифическими компонентами. Супрессорные цитокины также могут секретироваться вирустрасформированными опухолевыми клетками. Когда супрессия связана с цитокинами, продуцируемыми макрофагами (фактор некроза опухолей (TNF) α , IL-12), это может быть обусловлено действием простагландина E_2 (PGE₂). Данный факт свидетельствует о том, что инфекция может вести к избыточной продукции физиологических факторов организма, которые вызывают иммуносупрессию. Другим примером физиологического фактора, который может

сдерживать иммунные реакции в процессе инфекции, является интерферон- γ (IFN- γ). Несмотря на то что IFN- γ обладает прямым анти-вирусным и иммуностимулирующим действием, при определенных обстоятельствах он может быть иммуносупрессором [5].

Регуляторные клетки-супрессоры

Внимание исследователей привлекает особый класс Т-клеток, которые имеют фенотип $CD3^+CD4^+CD25^+$.

В иммунных реакциях этот тип клеток помимо хелперной способен выполнять супрессорную функцию, блокировать активацию Т-клеток *in vitro*, ограничивать пролиферацию $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов *in vivo*. Данные $CD4^+CD25^+$ -Т-лимфоциты дифференцируются в тимусе и поступают на периферию, где составляют до 1–6% мононуклеарных клеток [15].

$CD4^+CD25^+$ -Т-лимфоциты также известны как регуляторные Т-лимфоциты, или Т-регуляторные клетки (regulatory T cells, или Treg), — центральные регуляторы иммунного ответа. Основная их функция — контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток) [20].

Эти клетки экспрессируют Foxp3 — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа. Кроме того, важным маркером Т-регуляторных клеток считается экспрессия на их поверхности рецептора к цитокину IL-2 — CD25 [12].

Для супрессии иммунного ответа Treg выделяют цитокины TGF- β , IL-10, IFN- γ , IL-4. Также на своей поверхности они экспрессируют CD62-L-рецептор. Мишенями действия Treg являются как Т-эффекторные, так и дендритные клетки, ответственные за презентацию антигена и активацию Т-клеток [20].

На $CD4^+/CD25^+/Foxp3^+$ Treg-лимфоцитах экспрессируется CD39, что позволяет отличать их от остальных субпопуляций Т-клеток. CD39 выступает мембранной АТФ-азой, катализирующей

совместно с CD73 превращение внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) в аденозин. Продукция аденозина позволяет Treg подавлять деятельность активированных лимфоцитов, несущих аденозиновый рецептор [11].

Компоненты вириона

Вирион сам по себе может быть иммунодепрессантом за счет компонентов, токсичных для лимфоцитов и способных «выключать» клеточные функции или индуцировать супрессорные клетки. В некоторых случаях инактивированный вирус или очищенные компоненты вириона могут подавлять иммунитет в отсутствие репликации вируса. При этом неизбежна реверсия иммунной супрессии, если не удастся попытка не только нейтрализовать вирус, но и удалить вирусные белки [4].

Другие механизмы, направленные на возникновение вирусиндуцированной иммуносупрессии

Повреждение нелимфоидных тканей вирусами может опосредованно привести к супрессии иммунного ответа. Например, инфицирование мышей некоторыми вирусами вызывает повреждение тканей поджелудочной железы, что в конечном счете обуславливает иммунную супрессию. Воздействие вируса на кору надпочечников может служить причиной кортикостероидного дисбаланса, ведущего к иммуносупрессии. Хотя трудно объяснить механизм возникновения иммуносупрессии под воздействием вирусиндуцированного стресса, тем не менее значение этого фактора необходимо учитывать. В ряде случаев адреналэктомия, предшествующая вирусной инфекции, препятствовала или способствовала развитию функциональных нарушений иммунной системы. Роль других патофизиологических нарушений, способных модулировать иммунитет организма при вирусных инфекциях, в настоящее время активно изучается [11, 13].

Генерализованная вирусиндуцированная иммуносупрессия

Вне зависимости от механизма иммуносупрессии характер и уровень угнетения иммунитета может изменяться под влиянием свойств вируса. Это касается вирусов, которые подавляют одно или несколько звеньев иммунного ответа (главным образом реакции клеточного звена иммунитета). Иногда вирус может быть причиной генерализованной иммуносупрессии, при которой все иммунные функции оказываются угнетенными [5, 16]. Это наблюдается на поздних стадиях многих ретровирусных инфекций.

В то же время можно наблюдать снижение ответа к митогенам или невирусным антигенам, тогда как противовирусный ответ остается нормальным. Причины этого не понятны, но, возможно, они связаны с селективным дефектом в особой лимфоидной клеточной субпопуляции. Также отмечена обратная ситуация, при которой иммунный ответ на вирусный антиген угнетается, а иммунная реакция на другие антигены остается неизменной. В этом случае супрессируются только противовирусные эффекторские клетки или их предшественники. Для объяснения этих фактов выдвинута концепция вирусиндуцированной иммунологической толерантности и супрессии как механизмов, с помощью которых вирусы могут изменять иммунную реактивность. При индуцированной толерантности происходит генерализованное воздействие только на иммунный ответ к вирусным антигенам, в то время как специфический В- и Т-ответ может быть подавленным. С другой стороны, при инфекциях, которые сопровождаются индукцией супрессорных клеток, также наблюдается нарушение ответа на гетерологичные антигены и (или) на митогены [9]. В иных случаях связь между вирус-специфической и генерализованной иммуносупрессией не понятна. Скорее всего, второе необходимо для первого.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы позволяет заключить, что вирусы обладают широким набором механизмов ускользания от факторов противоинфекционной защиты организма-хозяина, что позволяет им длительно

персистировать и реплицироваться в дифференцированных клетках иммунной системы, обуславливая истощение и дисрегуляцию реакций иммунитета. Значимый вклад в формирование гипергии противоинфекционного иммунитета вносят реакции вирусиндуцированной иммуносупрессии, опосредованные компонентами вируса, Т-регуляторными клетками, цитокинами, дисфункцией органов эндокринной системы. Вопрос о роли некоторых из них в иммунопатогенезе вирусных инфекций до настоящего времени остается спорным и требует дальнейшего углубленного изучения. Необходимо также учитывать особенности биологических свойств вируса, оказывающих существенное модулирующее влияние на реакции системы иммунитета при отдельных нозологических формах вирусной патологии. Только дифференцированный подход к оценке иммунопатологических состояний с точки зрения анализа этиопатогенетических факторов их формирования может гарантировать результативность иммуотропной терапии.

Литература

1. Бектимиров Т.А. Вирус иммунного дефицита человека типа 2 // *Вопр. вирусологии.* 1990. Т. 35, № 3. С. 180–183.
2. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов. М., 1991. 185 с.
3. Букринский М.И. Строение генома и экспрессия генов вируса иммунодефицита человека (обзор иностранной литературы) // *Вопр. вирусологии.* 1987. Т. 32, № 6. С. 649–656.
4. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М., 1988. 240 с.
5. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний // *Имунопатология.* 2000. № 1. С. 42–48.
6. Кожемякин Л.А., Бондаренко В.Г. Нестабильность генома и СПИД // *Биохимия.* 1992. Т. 57, Вып. 9. С. 1417–1426.
7. Кузнецов В.П. Система интерферона при ВИЧ-инфекции // *Вопр. вирусологии.* 1991. Т. 36, № 2. С. 92–96.

8. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции // *Иммунология.* 2007. № 6. С. 27–34.
9. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб., 1993. 290 С.
10. Шарова Н.К., Букринская А.Г. Особенности взаимодействия белков в составе вирионов ВИЧ-1 // *Вопр. иммунологии.* 1990. Т. 3, № 3. С. 202–206.
11. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. P. 1257–1265.
12. Daynes R.A., Araneo B.A. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4 // *Eur. J. Immunol.* 1989. V. 19. P. 2319–2325.
13. Goldman A.I., Carlin B.P., Crane L.R. Response of CD4 lymphocytes and clinical consequences of treatment using ddI or ddC in patients with advanced HIV infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996. V. 11 (2). P. 161–169.
14. Haubrich R.H., Flexner C., Lederman M.M. A randomized trial of the activity and safety of Ro 24-7429 (Tat antagonist) versus nucleoside for human immunodeficiency virus infection // *J. Infect. Dis.* 1995. V. 172 (5). P. 1246–1252.
15. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // *Science.* 2003. V. 299 (5609). P. C1057–C1061.
16. Inserra P. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998. V. 218, № 1. P. 76–82.
17. Jacobsen H., Hanggi M., Ott M. *In vivo* resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: mutations, kinetics, and frequencies // *J. Infect. Dis.* 1996. V. 173 (6). P. 1379–1387.
18. Kasproicz D.J., Smallwood P.S., Tzgnik A.J. Scurfin (FoxP3) controls T-dependent immune responses *in vivo* through regulation of CD4⁺ T cell effector function // *J. Immunol.* 2003. V. 171. P. C1216–C1223.
19. Knoferl M.W., Angele M.K., Catania R.A. Immunomodulatory effects of dehydroepiandrosterone in proestrus female mice after trauma-hemorrhage // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 95, № 2. P. 529–535.
20. Maloy K.J., Salaun L., Cahill R. CD4⁺ CD25⁺ TR cells suppress innate immune pathology through cytokine dependent mechanisms // *J. Exp. Med.* 2003. V. 197. P. 111–119.
21. Matthiesen L., Berg G., Ernerudh J., Hakansson L. Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy // *Am. J.Reprod. Immunol.* – 1996. V. 35, № 2. P. 70–79.
22. Cedric M.A., Dimmock N.J., Nash A. Pathogenesis of Infectious Disease. London; San Diego; New York; Boston; Sydney; Tokio; Toronto, 1995. 290 p.
23. Schifito G., McDermott M.P., Evans T. Autonomic performance and dehydroepiandrosterone sulfate levels in HIV-1-infected individuals: relationship to TH1 and TH2 cytokine profile // *Arch. Neurol.* 2000. V. 57, № 7. P. 1027–1032.

Поступила в редакцию 02.06.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Е.Г. Чурина – канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.И. Уразова – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

И.О. Наследникова – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.В. Воронкова – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Н.Р. Слепичева – аспирант 3-го года кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Чурина Елена Георгиевна, тел. 8-913-827-0290, lena1236@yandex.ru