

## УКЛОНЕНИЕ ВИРУСОВ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМОВ

**Борис Григорьевич Орлянкин**, д.в.н., профессор, заведующий лабораторией  
АНО «Научно-исследовательский институт диагностики и профилактики  
болезней человека и животных» (г. Москва)

**Тарас Иванович Алипер**, д.б.н., профессор, председатель Совета директоров, coronavirus@yandex.ru  
ООО «Ветбиохим»

Представлены современные сведения о врожденном и адаптивном противовирусном иммунитете и способности вирусов противодействовать его защитным механизмам. Подробно рассмотрены механизмы уклонения от иммунного ответа наиболее опасных и распространенных вирусов – ВИЧ, SARS-CoV-2 и герпесвирусов. **Ключевые слова:** вирусы, врожденный и адаптивный иммунитет, уклонение от иммунного ответа.

### Viral escape from host immune response

**B.G. Orlyankin**, PhD in Veterinary Science, Professor, Head of laboratory  
*Research Institute for Diagnosis and Prevention of Human and Animal Diseases (Moscow)*

**T.I. Aliper**, PhD in Biology, Professor, coronavirus@yandex.ru  
*CEO at Vetbiochem (Moscow)*

Up-to-date information on the innate and adaptive immune response against viruses and the latter's capacity for counteraction to evade the host's defence mechanisms. Escape mechanisms employed by the most dangerous and significant viruses such as HIV, SARS-CoV-2 and herpesviruses are described in detail. **Key words:** viruses, innate and adaptive immunity, immune escape.

DOI:10.30896/0042-4846.2024.27.4.03-08

**И**ммунная система позвоночных животных включает врожденный (естественный) и адаптивный (приобретенный) иммунитет. Врожденный основан на распознавании компонентов патогенов: липополисахаридов, липопептидов, пептидогликанов, нуклеиновых кислот, флагеллина и профилина. Эти консервативные структуры называют молекулярными «образами» (паттернами) патогенности. Клетки, обеспечивающие врожденный иммунитет, имеют паттерн-распознающие рецепторы (ППР), благодаря которым осуществляются опознавание и фагоцитоз патогенов. Факторы врожденного иммунитета не специфичны в отношении антигенов. Они включаются в защиту сразу после проникновения возбудителя через кожу или слизистые оболочки, действуют в течение 4 суток и не способны сохранять память о первичном контакте с антигеном [4, 5, 10].

Адаптивный иммунитет представляет наиболее мощную систему защиты организма и реализуется через синтез специфических антител и образование популяции антигенспецифических Т-лимфоцитов. При адаптивном иммунном ответе созда-

ется иммунологическая память, которая долго сохраняется и служит основой вторичного иммунного ответа, более эффективного, чем первичный. Каждый конкретный антиген распознают только те лимфоциты, которые имеют специфические антигенраспознающие рецепторы. Для запуска адаптивного иммунитета необходима презентация (представление) антигена клетками врожденного иммунитета [2, 4, 12].

### Врожденный иммунитет и пути его преодоления вирусами

Основной механизм обнаружения вирусных инфекций системой врожденного иммунитета – распознавание вирусных нуклеиновых кислот рецепторами, расположенными в эндосомах и лизосомах, а также цитозоле (неструктурированной части клетки). После этого включаются гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета [4].

Вирусные нуклеиновые кислоты распознаются с помощью Toll-, RIG- и NOD-подобных рецепторов. В клеточных эндосомах и лизосомах локализованы TLR-3, TLR-7, TLR-8 и TLR-9 рецепторы. Цитоплазматический домен TLR, взаимодействуя

с адаптерными молекулами сигнальных путей, приводит к активации различных генов, в том числе обеспечивающих синтез интерферонов I типа. В цитозоле клеток расположены RIG- и NOD-подобные рецепторы (RLR и NLR), которые также распознают вирусные нуклеиновые кислоты и индуцируют синтез интерферонов I типа [4, 5].

Гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета представлены в основном различными интерферонами (ИФН), синтезируются они через несколько часов после инфицирования и подавляют размножение вирусов [2, 4, 8, 9, 11].

К основным клеточным факторам врожденного противовирусного иммунитета относятся естественные киллеры, дендритные клетки и макрофаги. Первые способны обнаруживать и разрушать зараженные вирусом клетки с помощью перфорина и гранзимов, вторые являются главными продуцентами ИФН, третьи убивают инфицированные клетки и фагоцитируют их. В фаголизосомах вирусы разрушаются посредством кислородзависимых (активные формы кислорода) и кислороднезависимых (катионные белки, ферменты) механизмов [2, 5, 6]. В реализации функций врожденного иммунитета участвуют также недавно открытые лимфоидные клетки (ILC), играющие важную роль в иммунном ответе в слизистых оболочках. В отличие от классических лимфоцитов у них нет антигенспецифических рецепторов [2, 3].

В процессе эволюции вирусы приобрели способность противодействовать защитным механизмам врожденного иммунитета. Для этого они используют различные стратегии: подавляют синтез ИФН, передачу активирующего сигнала, функции интерферон-индуцированных белков и другие механизмы [3, 5].

**Синтез ИФН подавляется** продуктами многих вирусных генов. Продукт откры-

той рамки считывания С (ORF-C) вируса гепатита В ингибирует индукцию ИФН- $\beta$ . Матриксный белок вируса везикулярного стоматита подавляет транскрипцию промотора ИФН- $\beta$  (участок ДНК, ответственный за связывание РНК-полимеразы). Вирус африканской чумы свиней, размножающийся в макрофагах, угнетает синтез ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ). Онкопротеин Е6 вируса папилломы человека 16 связывается с интерферон-регуляторным фактором 3 (IRF-3) и блокирует его транскрипционную функцию. В присутствии онкопротеина Е6 вирус Сендай не индуцирует синтез ИФН- $\beta$ . Герпесвирус человека типа 8 кодирует транскрипционный фактор, аналогичный интерферон-регуляторным факторам. Вирусные транскрипционные факторы интерферируют с клеточными интерферон-регуляторными факторами и блокируют экспрессию ИФН [5]. Вирусные белки интерферируют с Toll-подобными рецепторами, которые индуцируют синтез ИФН путем активации транскрипционных факторов. N-концевая протеаза (Npro) вируса классической чумы свиней подавляет синтез интерферон-регуляторного фактора 3 и индукцию ИФН. Неструктурные белки ротавируса (NSP-1) и респираторно-синцитиального вируса (NS1, NS2) человека блокируют активацию транскрипционных факторов и индукцию ИФН [13].

**Различные вирусы подавляют передачу активирующего сигнала** после взаимодействия ИФН с рецептором на поверхности клетки. Т-антиген вируса полиомы мышей связывается с протеинкиназой JAK1 и подавляет передачу сигнала. В результате в таких клетках не ингибируется размножение вируса везикулярного стоматита, высокочувствительного к действию ИФН. Большое число РНК-содержащих вирусов блокирует передачу интерферонового сигнала. Вирус Эбола угнетает передачу сигнала ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  в эндо-

телиальных клетках. Многие парамиксовирусы блокируют передачу сигнала путем воздействия на функцию белков-проводников сигнала и активаторов транскрипции [13].

**Многие вирусы подавляют функцию интерферон-индуцированных белков.** Вирус энцефаломиокардита ингибирует связь 2'-5'-олигоденилатов с рибонуклеазой L, в результате вирусная РНК не расщепляется [4].

Наиболее часто ИФН-индуцированный механизм опосредован активацией протеинкиназы R двунитевой вирусной РНК. В клетках, зараженных аденовирусом и вирусом Эпштейна-Барр (герпесвирус человека типа 4), синтезируются РНК, блокирующие активизацию протеинкиназы R. Белки Е3L вируса вакцины, NS1 вируса гриппа, US11 вируса простого герпеса 1 и сигма 3 реовируса предотвращают активирование протеинкиназы R двунитевой вирусной РНК. Эти белки непосредственно связываются с протеинкиназой R. Полиовирус и вирус иммунодефицита человека способствуют деградации протеинкиназы R через неизвестные механизмы. Таким образом, многие вирусы с помощью различных механизмов подавляют действие протеинкиназы R, и это свидетельствует о том, что она функционирует как основной противовирусный фермент в системе интерферона [5, 16].

**Вирусы также используют другие механизмы** преодоления врожденного иммунитета. В составе генома вирусов оспы есть гены, продукты которых могут угнетать или изменять иммунный ответ хозяина. Белок МТ-7 вируса миксомы может связывать ИФН и служить его «ловушкой», он также способен связывать несколько хемокинов. Клетки, инфицированные вирусом Танапокс, секретируют белок, инактивирующий ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-5. Вирусы оспы и цитомегаловирусы имеют гены, ответственные за синтез белков, являю-

щихся гомологами хемокинов или рецепторов хемокинов. В растворимой форме гомологи хемокиновых рецепторов могут действовать как антагонисты естественных хемокиновых рецепторов [5, 13].

### **Адаптивный иммунитет и пути его преодоления вирусами**

Адаптивный иммунитет развивается при преодолении вирусами факторов врожденного иммунитета. К клеткам адаптивного иммунитета относят Т- и В-лимфоциты, несущие на своей поверхности антигенраспознающие рецепторы и выполняющие основные эффекторные и регуляторные функции. В-лимфоциты осуществляют гуморальный иммунный ответ, Т-лимфоциты – клеточный, они также участвуют в регуляции обоих типов иммунных реакций. Антигенраспознающие рецепторы В-лимфоцитов – это молекулы иммуноглобулинов и на поверхности каждого из них находится 200 – 500 тыс. молекул одинаковой специфичности. Они распознают свободный антиген в его нативной (нерасщепленной) форме. Т-лимфоциты в отличие от В-лимфоцитов распознают не свободный антиген, а его фрагменты, встроенные в молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС). На поверхности этих клеток присутствует примерно 100 тыс. идентичных рецепторов [2, 4, 5]. Т-лимфоциты развиваются в тимусе из ранних лимфоидных предшественников. В конечном итоге в мозговой зоне тимуса накапливаются две популяции клеток: Т-хелперы (СД4) и предшественники цитотоксических Т-клеток (СД8). Зрелые Т-лимфоциты распознают вирусные пептиды в виде их комплекса с собственными молекулами МНС. В качестве зрелых Т-лимфоцитов тимус покидает менее 5 % тимоцитов [2, 5].

Клеточный иммунный ответ осуществляют СД8+ЦТЛ (цитотоксические Т-лимфоциты), которые распознают расщепленные вирусные белки, связанные с МНС-,

и разрушают инфицированные клетки с помощью перфорина и гранзимов [2, 3].

В развитии гуморального иммунного ответа ключевую роль играет взаимодействие между антигенспецифическим фолликулярным Т-хелпером и В-лимфоцитом. Последний получает сигнал от Т-хелпера к делению и дифференцировке до плазматических антителообразующих клеток, которые осуществляют синтез антител. Антитела нейтрализуют свободные вирусные частицы (вирионы) в крови и внеклеточной тканевой жидкости, участвуют в разрушении зараженных вирусом клеток путем антителозависимой клеточной цитотоксичности. Они обеспечивают барьер на пути распространения вируса между клетками и тканями организма. Антитела не проникают через клеточную мембрану, поэтому вирус внутри клетки надежно от них защищен [2, 3].

В результате адаптивного иммунного ответа, кроме эффекторных клеток, образуются не участвующие в иммунных процессах Т- и В-клетки памяти, зато при повторном поступлении того же антигена их реакция оказывается более быстрой, мощной и результативной по сравнению с первичным ответом [2, 5].

В процессе эволюции вирусы приобрели способность препятствовать защитным механизмам адаптивного иммунитета. У них имеются гены, продукты которых способны «выключать» практически все противовирусные механизмы защиты организма. В геномах крупных ДНК-содержащих вирусов (поксвирусы, герпесвирусы, аденовирусы) гены, обеспечивающие уклонение от иммунного ответа, составляют более 50 % генома [3].

Многие вирусы подавляют презентацию своих антигенов молекулам МНС-I, в связи с этим нарушается распознавание зараженных клеток ЦТЛ. Вирусы кодируют белки, которые воздействуют на различные этапы презентации антигена: синтез молекул МНС-I; образование антигенных пеп-

тидов (процессинг); транспорт антигенных пептидов; экспрессию молекул МНС-I на поверхности инфицированных клеток.

Вирусы в меньшей степени подавляют процессинг и презентацию своих антигенов молекулами МНС-II [3, 5].

Белок Tat вируса иммунодефицита человека подавляет активность промотора (участок ДНК, инициирующий транскрипцию) гена МНС-I в 12 раз. Цитомегаловирус человека ингибирует синтез клеточных аминокатализаторов, которые расщепляют антигены на короткие пептиды для презентации их молекулам МНС-I. Белок US6 цитомегаловируса человека угнетает транспорт антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум. Полипептид ICP47 вируса простого герпеса связывается с транспортным белком TAP и предотвращает связь его с другими белками. Вирус Эпштейна-Барр ингибирует синтез транспортного белка TAP [5, 14].

Аденовирусы, цитомегаловирус и вирус простого герпеса подавляют экспрессию молекул МНС-I на клеточной поверхности. Белок US3 цитомегаловируса человека ингибирует транспорт молекул МНС-I из эндоплазматического ретикулума на поверхность клетки. Полипептид E3/19K аденовируса удерживает молекулы МНС-I в эндоплазматическом ретикулуме, в результате уменьшается их экспрессия на клеточной поверхности и снижается обнаружение таких клеток ЦТЛ. Белок ICP47 вируса простого герпеса ингибирует транспорт пептидов из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум [5, 15].

Различные вирусы интерферируют с действием цитокинов, которые опосредуют межклеточные взаимодействия при иммунном ответе. Многие цитокины играют важную роль в разрушении инфицированных клеток ЦТЛ и естественными киллерами. Вирусы используют три механизма для предотвращения действия цитокинов. Они продуцируют гомологи

цитокинов, которые связываются с рецепторами цитокинов. Кроме того, они кодируют белки, сходные по структуре с рецепторами цитокинов – «ловушки» цитокинов. Вирусы также могут непосредственно интерферировать с действием цитокинов путем образования растворимых цитокинсвязывающих белков. Вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус человека кодируют белки, являющиеся гомологами ИЛ-8 и ИЛ-10 [3, 15].

Некоторые вирусы размножаются в клетках иммунной системы. Так, вирусы классической чумы, репродуктивного и респираторного синдрома и цирковирус свиней типа 2 хорошо размножаются в Т- и В-лимфоцитах и макрофагах и вызывают их гибель. Герпесвирусы и парамиксовирусы распространяются от клетки к клетке путем сплавления мембран без выхода их в межклеточное пространство. Такой механизм распространения вирусов избавляет их от нейтрализации специфическими антителами. Вирусы в результате мутаций изменяют антигенные свойства белков оболочки и ускользают от взаимодействия с вируснейтрализующими антителами [5].

Герпесвирусы широко распространены в природе, они поражают практически всех представителей позвоночных животных. Известно более 300 их видов, 9 из них идентифицированы у человека [17]. В процессе эволюции герпесвирусы приобрели механизмы сохранения своего генома в различных клетках (нервных, моноцитах, В- и Т-лимфоцитах) в виде циркулярных молекул. Транскрибируется лишь малая часть генома и продукты транскрипции подавляют возможность транскрипции остальной части генома. Иммунный ответ не развивается на латентную инфекцию, поскольку вирусный антиген не экспрессируется на поверхности клеток. Герпесвирусы могут реактивироваться, если организм человека оказался в состоянии стресса или иммуносупрессии.

В результате развивается продуктивная вирусная инфекция с образованием и выделением вируса во внешнюю среду [3, 17].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), выделенный в 1983 году, рассматривают как самый смертельный и быстро распространившийся инфекционный патоген человека. Он является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), первые случаи которого зарегистрированы в 1981 году в США среди гомосексуалистов. В мире инфицировано более 75 млн человек, из них более 40 млн умерли от СПИДа. Сейчас в мире инфицировано примерно 37 млн человек. Ежегодно регистрируют более 2 млн новых случаев заражения и примерно 1,6 млн человек от СПИДа умирают.

ВИЧ размножается в клетках иммунной системы – СД4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах (Т-хелперах), макрофагах и дендритных клетках, на поверхности которых имеются молекулы СД4 и рецепторы хемокинов CCR5 и CXCR4. В организме человека каждые сутки продуцируется  $10^9 - 10^{10}$  вирусных частиц. Частота мутаций составляет  $3 \times 10^{-5}$  на нуклеотид за репликацию. В результате накапливается множество вариантов ВИЧ, называемых квазивидами. Вследствие столь высокой вариабельности ВИЧ быстро развивается резистентность к противовирусным препаратам [3, 5]. Основной эффект ВИЧ-инфекции – разрушение СД4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в результате цитопатического действия вируса. Гибель СД4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов сопровождается угнетением всех звеньев иммунной системы, поскольку Т-хелперы участвуют в развитии клеточного и гуморального иммунного ответа. ВИЧ очень длительно сохраняется в покоящихся клетках памяти. При активации клеток памяти вирус начинает реплицироваться [3, 5].

В конце 2019 г. у человека обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 – коронавирус-2 тяжелого острого респираторного

синдрома. Он вызвал новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (COronaVirus Disease 2019). Первые случаи заражения человека были зарегистрированы в ноябре – декабре 2019 г. в китайском городе Ухань провинции Хубэй. За период пандемии в мире инфицировано около 700 млн человек, из них умерли более 6,6 млн (1 %).

SARS-CoV-2 инфицирует клетки на поверхности которых имеется рецептор ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), связывающийся с концевым участком S-белка. Этот рецептор присутствует на клетках многих органов и тканей (клетки легких, кишечника, сердца, почек, сосудов) и обеспечивает проникновение вируса. Размножение вируса в различных клетках приводит к гиперактивации иммунной системы организма в результате синтеза провоспалительных цитокинов. Перепроизводство цитокинов (цитокиновый шторм) вызывает тяжелое воспаление и повреждение тканей. Дополнительным фактором развития неадекватной иммунной реакции может быть повышенный уровень брадикинина, который синтезируется во многих органах и тканях и способствует расширению сосудов, сердечной аритмии и внезапной остановки сердца [1]. S-белок SARS-CoV-2 обладает токсическими свойствами и отвечает за повреждение сердечно-сосудистой системы. Он способен индуцировать выработку антител не только к самому себе, но и к различным тканям человека, так как между отдельными участками S-белка и тканевыми белками существует высокая гомология [7]. SARS-CoV-2 длительно (несколько месяцев) персистирует в клетках головного мозга, дыхательных путей и кишечника человека. В результате в организме иммунодефицитных людей образуются мутанты, ускользающие от иммунитета, созданного предыдущей инфекцией или вакцинами. Доминирующие мутанты обладают более высокой трансмис-

сильностью и приводят к увеличению заболеваемости [7].

**Заключение.** В процессе длительной эволюции вирусы приобрели способность противодействовать защитным механизмам организмов. Они не только уклоняются от иммунного ответа, но и повреждают иммунную систему. Механизмы повреждения иммунной системы вирусами также сложны, как и механизмы иммунной защиты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вонг П., Ивасаки А. Иммунный хаос при COVID-19. В мире науки. 2021; 4:63 – 71.
2. Иммунология по Ярилину. Под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 808 с.
3. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвею. М.: Логосфера, 2020; 1184 с.
4. Орлянкин Б.Г., Верховский О.А., Алипер Т.И. Врожденный и адаптивный противовирусный иммунитет. Ветеринария. 2023; 4:3 – 11.
5. Орлянкин Б.Г., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Основы противовирусного иммунитета. М.: ЗооВетКнига, 2015; 356 с.
6. Пинегин Б.В., Карсонова М.И. Макрофаги: свойства и функции. Иммунология. 2009; 4:241 – 249.
7. Супотницкий М.В. COVID-19: трудный экзамен для человечества. М.: Русская панорама. 2021; 256 с.
8. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 328 с.
9. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 416 с.
10. Хаитов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Иммунология. 2009; 1:66 – 76.
11. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Хаитов Р.М. Интерфероны третьего типа. Успехи современной биологии. 2010; 2:147 – 153.
12. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП ЦСП, 2014; 520 с.
13. Biron C.A., Sen G.C. Innate responses to viral infections. Fields Virology, 5th edition. Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia. 2007; 1:249 – 278.
14. Braciale T.J., Hahn Y.S., Burton D.R. The adaptive immune response to viruses. Fields Virology, 5th edition. Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia. 2007; 1:279 – 325.
15. Braciale T.J., Hahn Y.S., Burton D.R. Adaptive immune response to viral infections. Fields Virology, 6th edition. Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia. 2013; 1:214 – 253.
16. Iwasaki A., Medzhitov R. Innate responses to viral infections. Fields Virology, 6th edition. Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia. 2013; 1:189 – 213.
17. Krug L.T., Pellett P.E. The family Herpesviridae: a brief introduction. Fields Virology: DNA viruses, 7th. edition. Eds. P.M. Howley, D.M. Knipe. Wolters Kluwer. 2022; 2:212 – 234.