**Роль иммунопатологий в развитии вирусных заболеваний у детей и взрослых**

В современной медицине под названием вирусы понимаются мельчайшие неклеточные частицы, являющиеся внутриклеточными паразитами. Размножаясь только в живых клетках, вирус встраивается в клетку, изменяет ее генетический аппарат и, используя ее ферментативный аппарат, переключает клетку на синтез своих зрелых вирусных частиц - вирионов, которые в свою очередь лавинообразно поражают все новые и новые клетки организма, что приводит к развитию вирусного заболевания.

В настоящее время лекарств против вирусов, т.е. веществ, эффективно убивающих или блокирующих в заболевшем организме непосредственно сами вирусы, не только не существует, но даже теоретически не просматривается возможность их появления в обозримом будущем.

При лечении вирусных заболеваний, основной причиной которых являются те или иные иммунодефицитные состояния больных, используются различные методы, стимулирующие собственные защитные механизмы организма, что не во всех случаях достаточно эффективно на фоне уже имеющегося иммунопатологического состояния. Поэтому вирусные заболевания представляют существенную опасность для значительной части людей, страдающих иммунодефицитами. Ведь только в ХХ-ом веке только от черной оспы (пока с ней не покончили с помощью массовых вакцинаций в 1982 г) погибло 280 миллионов человек. Но при всех возникавших эпидемиях самых разных болезней всегда было много людей, которые без всякой защиты с начала до конца эпидемии работали непосредственно с больными и при этом сами оставались здоровыми.

С вирусными заболеваниями может справиться только иммунная защита организма, которая опознает появившиеся клетки с измененной генетикой и уничтожает их, не позволяя продуцировать вирионы. Вирусы распространены повсеместно и постоянно атакуют все живые существа. Поэтому в организме здорового человека каждую секунду опознается и уничтожается около 3-х тысяч пораженных клеток - иммунные реакции непрерывно круглосуточно борются за сохрание жизнеспособности в окружающей среде, обеспечивая защиту от множества неизбежно проникающих в организм различных видов патогенной микрофлоры.

Нарушения функционирования иммунной защиты человека, при которых организм недостаточно эффективно опознает клетки с измененной (чужой по отношению к данному организму) генетикой, приводят к бесконтрольному увеличению количества пораженных клеток и развитию вирусных и других инфекционных заболеваний, а в более тяжелых случаях и к развитию онкологических процессов, при которых также характерно бесконтрольное размножение клеток с измененным генетическим аппаратом (раковых клеток). Поэтому длительно протекающие или протекающие в тяжелой форме вирусные заболевания рассматриваются в современной медицине как предраковые состояния.

**О вирусах**

В течение последних 100 лет ученые не раз меняли свое представление о природе вирусов, микроскопических переносчиков болезней. Проблема заключается в том, что вирусы очень малы по сравнению с бактериями и, в большинстве случаев, не могут наблюдаться в оптический микроскоп. Только появление в 1950-х годах электронной микроскопии позволило непосредственно изучать структуру вирусов. (Любопытно, что электронный микроскоп изобрел тот же человек, который в 1930-х заложил теоретические и технические основы и создал всю структуру современного телевидения - американец русского происхождения Владимир Кузьмич Зворыкин - 1888-1982 г.г.)

Вначале вирусы считали ядовитыми веществами, затем - одной из форм жизни, потом - биохимическими соединениями. Сегодня предполагают, что они существуют между живым и неживым мирами и являются основными участниками эволюции как переносчики межвидовой генетической информации, генетически связывая все живое в единое развивающееся целое - биосферу Земли. Подавляющее большинство вирусов совершенно безвредно для человека.

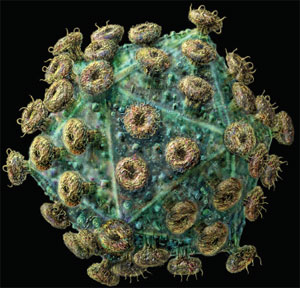
В конце XIX века было установлено, что некоторые болезни, в том числе бешенство и ящур, вызывают частицы, похожие на бактерии, но гораздо более мелкие. Поскольку они имели биологическую природу и передавались от одной жертвы к другой, вызывая одинаковые симптомы, вирусы стали рассматривать как мельчайшие живые организмы, несущие генетическую информацию.



Низведение вирусов до уровня безжизненных химических объектов произошло после 1935 г., когда Уэнделл Стэнли (Wendell Stanley) впервые получил вирус табачной мозаики в кристаллической форме. Обнаружилось, что кристаллы состоят из сложных биохимических компонентов и не обладают необходимым для биологических систем свойством - метаболической активностью. В 1946 г. ученый получил за эту работу Нобелевскую премию по химии, а не по физиологии или медицине.

Дальнейшие исследования Стэнли четко показали, что любой вирус состоит из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), упакованной в белковую оболочку. Помимо защитных белков у некоторых из них есть специфические вирусные белки, участвующие в инфицировании клетки. Если судить о вирусах только по этому описанию, то они действительно больше похожи на химические субстанции, чем на живой организм. Но когда вирус проникает в клетку (после чего ее называют клеткой-хозяином), картина меняется. Он сбрасывает белковую оболочку и подчиняет себе весь клеточный аппарат, заставляя его синтезировать вирусные ДНК или РНК и вирусные белки в соответствии с инструкциями, записанными в его геноме. Далее происходит самосборка вируса из этих компонентов и появляется новая вирусная частица, готовая инфицировать другие клетки.

Такая схема заставила многих ученых по-новому взглянуть на вирусы. Их стали рассматривать как объекты, находящиеся на границе между живым и неживым мирами. По словам вирусологов Марка ван Регенмортеля (M.H.V. van Regenmortel) из Страсбургского университета во Франции и Брайана Махи (B.W. Mahy) из центров по профилактике заболеваний и контролю за их распространением, такой способ существования можно назвать "жизнью взаймы". Интересен следующий факт: при том, что долгое время биологи рассматривали вирус как "белковую коробку", наполненную химическими деталями, они использовали его способность к репликации в хозяйской клетке для изучения механизма кодирования белков. Современная молекулярная биология во многом обязана своими успехами информации, полученной при изучении вирусов.



Вирус иммунодефицита человека

Ученые кристаллизовали большинство клеточных компонентов (рибосомы, митохондрии, мембранные структуры, ДНК, белки) и сегодня рассматривают их либо как "химические машины", либо как материал, который эти машины используют или производят. Подобный взгляд на сложные химические структуры, обеспечивающие жизнедеятельность клетки, и стал причиной не слишком большой озабоченности молекулярных биологов статусом вирусов. Исследователи интересовались ими только как агентами, способными использовать клетки в своих целях или служить источником инфекции. Более сложная проблема, касающаяся вклада вирусов в эволюцию, остается для большинства ученых несущественной.

**Живой или неживой?**

Что означает слово "живой"? Большинство ученых сходятся во мнении, что помимо способности к самовоспроизведению живые организмы должны обладать и другими свойствами. Например, жизнь любого существа всегда ограничивается во времени - оно рождается и умирает. Кроме того, живые организмы имеют определенную степень автономии в биохимическом смысле, т.е. в какой-то мере полагаются на собственные метаболические процессы, обеспечивающие их веществами и энергией, которые и поддерживают их существование.

Вирусы - это паразиты, которые почти целиком зависят от клетки-хозяина. Они используют его энергию, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот и белков, для дальнейших видоизменений этих белков и их адресной доставки. Без этого вирусы не могли бы размножаться и распространяться в среде. И тогда напрашивается вполне резонный вывод: несмотря на то, что все процессы в клетке после инфицирования регулируются вирусом, сам он - неживой объект, паразитирующий на живых системах с автономным метаболизмом.

Камень, равно как и капелька жидкости, в которой протекают метаболические процессы, но которая не содержит генетического материала и не способна к самовоспроизведению, несомненно, неживой объект. Бактерия же - живой организм, и хотя она состоит всего из одной клетки, она может вырабатывать энергию и синтезировать вещества, обеспечивающие ее существование и воспроизведение. Что в этом контексте можно сказать о семени? Не всякое семя проявляет признаки жизни. Однако, находясь в покое, оно содержит тот потенциал, который получило от несомненно живой субстанции и который при определенных условиях может реализоваться. В то же время семя можно необратимо разрушить, и тогда потенциал останется нереализованным. В этом плане вирус больше напоминает семя, чем живую клетку: у него есть некие возможности, которые могут и не осуществиться, однако нет способности к автономному существованию.

Можно также рассматривать живое и как состояние, в которое при определенных условиях переходит система, состоящая из неживых компонентов, обладающих определенными свойствами. В качестве примера подобных сложных (эмерджентных) систем можно привести жизнь и сознание. Чтобы достичь соответствующего статуса, у них должен быть определенный уровень сложности. Так, нейрон (сам по себе или даже в составе нейронной сети) не обладает сознанием, для этого необходим мозг. Но и интактный мозг может быть живым в биологическом смысле и в то же время не обеспечивать сознание. Точно так же ни клеточные, ни вирусные гены или белки сами по себе не служат живой субстанцией, а клетка, лишенная ядра, сходна с обезглавленным человеком, поскольку не имеет критического уровня сложности. Вирус тоже не способен достичь подобного уровня. Так что жизнь можно определить как некое сложное эмерджентное состояние, включающее такие же основополагающие "строительные блоки", которыми обладает и вирус. Если следовать такой логике, то вирусы, не являясь живыми объектами в строгом смысле этого слова, все же не могут быть отнесены к инертным системам: они находятся на границе между живым и неживым.

**Репликация вируса**

Вирусы, бесспорно, обладают свойством, присущим всем живым организмам, - способностью к воспроизведению, хотя и при непременном участии клетки-хозяина. На рисунке изображена репликация вируса, геном которого - двухцепочечная ДНК. Процесс репликации фагов (вирусов, инфицирующих бактерий, не содержащих ядра), РНК-вирусов и ретровирусов отличается от приведенного здесь лишь в деталях.

В октябре 2004 г. французские ученые сделали открытие, показывающее, как близко к этой границе подходят некоторые вирусы. Дидье Раул (Didier Raoult) из Средиземноморского университета в Марселе сообщил о том, что он секвенировал геном самого крупного вируса - мимивируса. Вирус размером с небольшую бактерию инфицирует амеб. Обнаружилось, что у него есть множество генов, о которых раньше думали, что они присутствуют только у клеточных организмов. Некоторые из них участвуют в синтезе белков, кодируемых вирусной ДНК, и, возможно, способствуют кооперации вируса с клеточной системой репликации. По словам автора, опубликовавшего свою работу в журнале Science, невообразимая сложность этой дополнительной части генома мимивируса наводит на мысль о возможном отсутствии границы между вирусами и клеточными организмами-паразитами.

**Вирусы и эволюция**

У вирусов есть своя, очень длинная эволюционная история, восходящая к истокам возникновения одноклеточных организмов. Так, некоторые вирусные системы репарации, которые обеспечивают вырезание неправильных оснований из ДНК и ликвидацию повреждений, возникших под действием радикалов кислорода, и т.д., есть только у отдельных вирусов и существуют в неизменном виде миллиарды лет.

Тем не менее большинство специалистов в области эволюционной биологии считают вирусы неживыми объектами и не принимают их во внимание при исследовании эволюционных процессов. Они полагают также, что вирусные гены ранее принадлежали хозяйским клеткам и как-то "улизнули" от них, а затем приобрели белковую оболочку. Таким образом, вирус - это "сбежавшие" хозяйские гены, превратившиеся в паразитов. При таком взгляде на проблему не удивительно, что возможный вклад вирусов в происхождение видов и поддержание их разнообразия остался вне поля зрения ученых. (И в самом деле, из 1205 страниц "Энциклопедии эволюции", очередной том которой вышел в 2002 г., вирусам посвящены всего четыре страницы.)

Исследователи не отрицают, что вирусы играли какую-то роль в эволюции. Но, считая их неживой материей, они ставят их в один ряд с такими факторами, как климатические условия. Такой фактор воздействовал на организмы, которые обладали изменяющимися, генетически детерминируемыми признаками, извне. Организмы, более стойкие к этому влиянию, успешно выживали, размножались и передавали свои гены следующим поколениям.

Однако в действительности вирусы воздействовали на генетический материал живых организмов не опосредованно, а самым что ни на есть прямым образом - они обменивались с ним своими ДНК и РНК, т.е. были игроками на биологическом поле. Большим сюрпризом для врачей и биологов-эволюционистов стало то, что большая часть вирусов оказалась вполне безобидными созданиями, не связанными ни с какими болезнями. Они спокойно дремлют внутри клеток-хозяев или используют их аппарат для своего неспешного воспроизведения без всякого ущерба для клетки. У таких вирусов есть масса ухищрений, позволяющих им избежать недремлющего ока иммунной системы клетки - для каждого этапа иммунного ответа у них заготовлен ген, который этот этап контролирует или видоизменяет в свою пользу.

Более того, в процессе совместного проживания клетки и вируса вирусный геном (ДНК или РНК) "колонизирует" геном хозяйской клетки, снабжая его все новыми и новыми генами, которые в итоге становятся неотъемлемой частью генома данного вида организмов. Вирусы оказывают более быстрое и прямое действие на живые организмы, чем внешние факторы, которые осуществляют отбор генетических вариантов. Многочисленность популяций вирусов вкупе с их высокой скоростью репликации и высокой частотой мутаций превращает их в основной источник генетических инноваций, постоянно создающий новые гены. Какой-нибудь уникальный ген вирусного происхождения, путешествуя, переходит от одного организма к другому и вносит вклад в эволюционный процесс.

**Вечно живые**

Вирусы, занимающие промежуточное положение между живым и неживым, проявляют неожиданные свойства. Вот одно из них. Обычно вирусы реплицируются только в живых клетках, но способны расти и в погибших клетках, а иногда даже возвращают последних к жизни. Как ни удивительно, но некоторые вирусы, будучи разрушенными, могут возродиться к "жизни взаймы".

Клетка, у которой уничтожена ядерная ДНК, - настоящий "покойник": она лишена генетического материала с инструкциями о деятельности. Но вирус может использовать для своей репликации оставшиеся целыми компоненты клетки и цитоплазму. Он подчиняет себе клеточный аппарат и заставляет его использовать вирусные гены как источник инструкций для синтеза вирусных белков и репликации вирусного генома. Уникальная способность вирусов развиваться в погибших клетках наиболее ярко проявляется, когда хозяевами служат одноклеточные организмы, прежде всего населяющие океаны. (Подавляющее число вирусов обитает на суше. По оценкам специалистов, в Мировом океане насчитывается не более 1030 видов вирусных частиц.)

Бактерии, фотосинтезирующие цианобактерии и водоросли, потенциальные хозяева морских вирусов, нередко погибают под действием ультрафиолетового излучения, которое разрушает их ДНК. При этом некоторые вирусы ("постояльцы" организмов) включают механизм синтеза ферментов, которые восстанавливают поврежденные молекулы хозяйской клетки и возвращают ее к жизни. Например, цианобактерии содержат фермент, который участвует в фотосинтезе, и под действием избыточного количества света иногда разрушается, что приводит к гибели клетки. И тогда вирусы под названием цианофаги "включают" синтез аналога бактериального фотосинтезирующего фермента, более устойчивого к УФ-излучению. Если такой вирус инфицирует только что погибшую клетку, фотосинтезирующий фермент может вернуть последнюю к жизни. Таким образом, вирус играет роль "генного реаниматора".

Избыточные дозы УФ-излучения могут привести к гибели и цианофагов, однако иногда им удается вернуться к жизни при помощи множественной репарации. Обычно в каждой хозяйской клетке присутствует несколько вирусов, и в случае их повреждения они могут собрать вирусный геном по частям. Различные части генома способны служить поставщиками отдельных генов, которые совместно с другими генами восстановят функции генома в полном объеме без создания целого вируса. Вирусы - единственные из всех живых организмов, способные, как птица Феникс, возрождаться из пепла.

По данным Международного консорциума по секвенированию генома человека, от 113 до 223 генов, имеющихся у бактерий и человека, отсутствуют у таких хорошо изученных организмов, как дрожжи Sacharomyces cerevisiae, плодовая мушка Drosophila melanogaster и круглый червь Caenorhabditis elegans, которые находятся между двумя крайними линиями живых организмов. Одни ученые полагают, что дрожжи, плодовая мушка и круглый червь, появившиеся после бактерий, но до позвоночных, просто утратили соответствующие гены в какой-то момент своего эволюционного развития. Другие же считают, что гены были переданы человеку проникшими в его организм бактериями.

Вместе с коллегами из Института вакцин и генной терапии при Орегонском университете здравоохранения мы предполагаем, что существовал третий путь: исходно гены имели вирусное происхождение, но затем колонизировали представителей двух разных линий организмов, например бактерий и позвоночных. Ген, которым одарила человечество бактерия, мог быть передан двум упомянутым линиям вирусом.

Более того, мы уверены, что само клеточное ядро имеет вирусное происхождение. Появление ядра (структуры, имеющейся только у эукариот, в том числе у человека, и отсутствующей у прокариот, например у бактерий) нельзя объяснить постепенной адаптацией прокариотических организмов к изменяющимся условиям. Оно могло сформироваться на основе предсуществующей высокомолекулярной вирусной ДНК, построившей себе постоянное "жилище" внутри прокариотической клетки. Подтверждением этому служит факт, что ген ДНК-полимеразы (фермента, участвующего в репликации ДНК) фага Т4 (фагами называют вирусы, которые инфицируют бактерии) по своей нуклеотидной последовательности близок к генам ДНК-полимераз как эукариот, так и инфицирующих их вирусов. Кроме того, Патрик Фортере (Patrick Forterre) из Южного парижского университета, который исследовал ферменты, участвующие в репликации ДНК, пришел к выводу, что гены, детерминирующие их синтез у эукариот, имеют вирусное происхождение.

Вирусы влияют абсолютно на все формы жизни на Земле, а часто и определяют их судьбу. При этом они тоже эволюционируют. Прямым доказательством служит появление новых вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий СПИД.

Вирусы постоянно видоизменяют границу между биологическим и биохимическим мирами. Чем дальше мы будем продвигаться в исследовании геномов различных организмов, тем больше будем обнаруживать свидетельств присутствия в них генов из динамичного, очень древнего пула. Лауреат Нобелевской премии Сальвадор Лурия (Salvador Luria) в 1969 г. так говорил о влиянии вирусов на эволюцию: "Возможно, вирусы с их способностью включаться в клеточный геном и покидать его были активными участниками процесса оптимизации генетического материала всех живых существ в ходе эволюции. Просто мы этого не заметили". Независимо от того, к какому миру - живому или неживому - мы будем относить вирусы, пришло время рассматривать их не изолированно, а с учетом постоянной связи с живыми организмами.