

Молекулярная медицина и вирусные инфекции: современный взгляд на проблему и стратегию взаимоотношений

Рязанцева Н.В.

Molecular medicine and viral infections: modern view on the problem and strategy of interrelations

Ryazantseva N.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Рязанцева Н.В.

Изложены основные направления развития молекулярной медицины. Особое внимание уделено приоритетному направлению поиска молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к хроническому течению социально значимых вирусных инфекций, разработке молекулярных основ персонализированной терапии и прогнозирования исхода взаимодействия инфекта и организма человека. Представлен анализ данных литературы по обсуждаемой проблеме и результатов собственных исследований.

Ключевые слова: молекулярная медицина, вирусные инфекции, цитокины.

The lecture presents basic directions of molecular medicine development. Special attention is devoted to prior direction of identification of molecular and genetic markers of predisposition to chronic course of socially important viral infections, development of molecular basis for personalized therapy and outcome prognosis of interrelations between an infect and a human. Analysis of literature data concerning the discussed problem and also the results of proper investigations are presented.

Key words: molecular medicine, viral infections, cytokines.

УДК 577.2:616-022

Молекулярная медицина представляет собой одну из наиболее интенсивно развивающихся отраслей современной медицины, направленных на разработку новых технологий диагностики, лечения и профилактики наследственных и ненаследственных заболеваний на молекулярном и клеточном уровнях [6, 26]. Своим появлением молекулярная медицина (часто ее называют медициной XXI в.) обязана стремительному развитию фундаментальной медико-биологической науки и, прежде всего, достижениям в области молекулярной биологии, генетики, молекулярной иммунологии, биохимии, биофизики, мембранологии, а также фармакологии. Теоретическую основу молекулярной медицины составили результат расшифровки генома человека, идентификация структурных и регуляторных генов, разработка концепции апоптоза, выяснение молекулярных механизмов многих наследственных и мультифакторных болезней, разработка технологий

получения и культивирования стволовых клеток и др. [3, 6, 12].

Сегодня составными элементами молекулярной медицины являются молекулярная диагностика, индивидуальная фармакотерапия (в том числе генная терапия) и превентивная медицина (т.е. молекулярная профилактика). К основным достижениям молекулярной медицины относятся разработка и внедрение высокоэффективных методов диагностики наследственных болезней на любой стадии онтогенеза, идентификации личности [4]. В настоящее время заложены экспериментальные и клинические основы генной терапии наследственных и ненаследственных болезней, на основе данных об индивидуальном метаболическом и генетическом статусе начаты исследования в области фармакогенетики и фармакогеномики [3, 7, 30]. Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на свое бурное развитие, для большинства врачей подходы

молекулярной медицины еще не стали обыденным явлением в ежедневной клинической практике. Их внедрение становится приоритетной задачей и открывает новые перспективы контроля социально значимых заболеваний с использованием молекулярных технологий, определяя интенсивность исследований в этом направлении. Закономерным результатом развития молекулярной медицины явилось выделение нового комплексного направления — персонализированной (геномной) медицины, включающей в себя разработку индивидуализированных технологий лечения и профилактики на основе достижений геномики, протеомики, биоинформатики и генетики, а также тестирование организма человека на предмет предрасположенности к болезням разного генеза и их осложнениям. Реализуемые в данном направлении исследования долгое время в основном были сконцентрированы на разработке молекулярных технологий сопровождения таких мультифакторных соматических заболеваний, как бронхиальная астма, сахарный диабет, злокачественные новообразования, атеросклероз и др. [30].

В настоящее время одним из приоритетных направлений молекулярной медицины является поиск маркеров предрасположенности к хроническому течению социально значимых вирусных и бактериальных инфекций и переход к их персонализированной терапии и диагностике на основе идентификации молекулярных механизмов взаимодействия организма человека и патогена. Инфекционные заболевания представляют собой весьма удобную модель для изучения роли молекулярных особенностей макроорганизма в развитии патологического процесса, так как позволяют разграничить влияние этиологического агента (инфекции) и молекулярно-генетических особенностей инфицированного [6, 43]. Несмотря на повышенный интерес специалистов к указанной проблеме, вопросы, касающиеся раскрытия молекулярно-генетических основ предрасположенности и резистентности организма человека к длительной персистенции инфекционных возбудителей, до настоящего времени остаются открытыми. Не решен также вопрос о механизмах, приводящих к разным исходам болезни: выздоровлению, бессимптомному носительству, трансформации в прогредиентную хроническую форму с соответствующими осложнениями. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения фундаментальных исследо-

дований, касающихся изучения интимных молекулярных процессов в системе «возбудитель — макроорганизм» с целью разработки новых технологий персонализированной диагностики и прогнозирования исхода вирусных инфекций, фармакологических средств селективного действия на ключевые молекулярные звенья патогенеза инфекционных болезней.

Понимание проблемы формирования персистентных и хронических прогредиентных форм вирусной инфекции лежит в плоскости весьма интересного биологического феномена — длительного (иногда пожизненного) персистирования чужеродного генетического объекта в зараженной клетке, развивающегося, несмотря на выраженный иммунный ответ. Представители большинства таксономических групп вирусов могут служить причиной развития патологических процессов, при которых их репликация обеспечивается жизнеспособностью клетки-хозяина. При этом индивидуальная восприимчивость организма к инфекции определяется совокупностью нескольких факторов. К их числу прежде всего относятся особенности инфекта (генотип вируса, объем инфицировавшего материала, реализация механизмов ускользания вирусов от иммунного надзора посредством перманентной изменчивости их антигенной структуры, а также подавления индукции и реализации иммунного ответа). Однако ключевую роль в цепи патофизиологических событий играют индуцированные возбудителем эндогенные реакции, и первой «линией» реагирования на вирусную агрессию являются система крови и иммунитет [29]. Сегодня доказано, что инфекционный процесс сопровождается многоуровневой дезорганизацией кроветворной и иммунной систем — от родоначальных до зрелых клеток, патогенетической основой которой служат стимулированная возбудителем дисрегуляция процессов гемо- и иммунопоэза, дисбаланс структурного (хромосомный аппарат, мембрана), метаболического и функционального статуса иммунокомпетентных клеток крови [8, 9, 17, 19—22, 24, 27, 31, 33, 34]. Особую роль в этом играют механизмы нарушений программированной гибели (фундаментального механизма регуляции клеточного гомеостаза) и межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, особенности реализации которых зависят как от природы патогена, так и могут быть генетически детерминированы. Руководствуясь целью идентифика-

ции молекулярно-генетических механизмов предрасположенности и резистентности организма человека к развитию хронических социально значимых вирусных инфекций, в Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск) в период с 2001 по 2008 г. было предпринято комплексное исследование молекулярных механизмов дисрегуляции апоптоза и цитокинопосредованной кооперации иммунокомпетентных клеток при вирусных гепатитах В и С, клещевом энцефалите с участием ученых кафедр патофизиологии, фундаментальных основ клинической медицины, инфекционных болезней и эпидемиологии, терапии ФПК и ППС, госпитальной терапии, неврологии и нейрохирургии, лаборатории молекулярной медицины. Реализация этого проекта стала возможной благодаря участию сотрудников институтов клинической иммунологии, биохимии, экспериментальной и клинической лимфологии СО РАМН (г. Новосибирск), а также ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская область).

Молекулярные механизмы дисрегуляции апоптоза при вирусной инфекции

Изучение молекулярно-генетических аспектов регуляции программируемой клеточной гибели (апоптоза) в последние годы стало одним из приоритетных направлений биомедицинских исследований [45—48]. Сегодня показано, что в любой ядроодержащей клетке заложена генетически обусловленная программа, позволяющая при патологической ситуации включить процесс самоликвидации. Установлены ключевые этапы развития апоптоза, а главное — те молекулярные механизмы, которые контролируют этот процесс [42, 54]. В последние годы стало ясно, что с позиции апоптоза можно объяснить развитие многих заболеваний человека, поскольку дисбаланс между пролиферацией и программируемой клеточной смертью ведет к патологическим изменениям органов и тканей. Установлено, что одним из патогенетических аспектов опухолевой трансформации, а также атопических заболеваний является ингибирование апоптоза. Напротив, неадекватное усиление его наблюдается при нейродегенеративных, диспластических процессах и ишемических повреждениях различных органов [5, 6, 8, 46].

Нарушение реализации апоптоза является также основой формирования хронических инфекционных

процессов, в том числе и вирусной природы [8]. Внедрение вируса в клетку макроорганизма — это, прежде всего, «сигнал тревоги», активизирующий врожденные механизмы, направленные на элиминацию чужеродного агента, среди которых ключевую роль играет гибель инфицированных клеток. Установлено, что многие инфекты, вмешиваясь в регуляцию внутриклеточного гомеостаза, изменяют соотношение между ростовым и апоптозным потенциалом инфицированных клеток. В интересах вируса — подавить апоптоз и сохранить жизнеспособность клетки. Показано, что при вирусных инфекциях существуют факторы, индуцирующие и ингибирующие программированную клеточную смерть [48, 52, 53]. Так, обнаружено, что вирусы гриппа, клещевого энцефалита, а также альфа-вирусы индуцируют апоптоз в перевиваемых культурах клеток. Выявлено прямое апоптозиндуцирующее действие вируса гепатита С на гепатоциты. Центральную роль в индукции апоптоза этим вирусом играют его взаимодействия с рецепторными и сигналпередающими системами клетки [56]. С другой стороны, при инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна—Барра, отмечено снижение уровня ДНК-фрагментации в лейкоцитах крови, что является показателем угнетения способности клеток к апоптотической гибели [28, 44, 51]. Известен феномен защиты от апоптоза клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (НВ), адено- и полиомиеви- русом, вирусом коровьей оспы [8]. Кроме того, НВ обладает способностью защищать от апоптоза инфицированные клетки, одновременно усиливая апоптоз незараженных клеток [54]. Таким образом, многочисленными исследованиями доказана интервенция вирусов на разных этапах реализации программируемой гибели клеток — рецепторном, работы транскрипционных факторов и белков-регуляторов апоптоза [51]. При этом исход инфекционного процесса связан с результатом противостояния антиапоптотической способности вирусов и активации физиологической гибели инфицированной клетки как части защитного механизма организма.

При рассмотрении молекулярных механизмов дисрегуляции апоптоза при вирусной инфекции особое внимание придается проблеме вирусиндукированной модификации программируемой гибели иммунокомпетентных клеток. Известно, что апоптоз клеток системы иммунитета является фундамен-

тальным механизмом регулирования иммунных реакций. Селекция в ходе дифференцировки иммунокомпетентных клеток, иммунологическая толерантность и собственно иммунный ответ — процессы, неотъемлемой частью которых является программированная клеточная смерть [57]. Вместе с тем потеря контроля над реализацией апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток ведет к патологии иммунной системы. Понять, какую роль несет в себе индукция или угнетение программированной клеточной гибели в условиях развития персистентной вирусной инфекции, возможно, опираясь на знания молекулярных механизмов регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток. Результаты проведенного исследования с убедительностью продемонстрировали ведущую роль нарушения реализации апоптоза лимфоцитов крови в патогенезе иммунологической дисфункции при хронических вирусных инфекциях, вызванных возбудителями клещевого энцефалита, гепатита В и С. При этом характер и выраженность указанных расстройств определялись как этиологическим фактором, так и особенностями клинической картины инфекционного заболевания [8, 10, 11]. Использование современных высокотехнологичных молекулярно-биологических подходов позволило уточнить ключевые молекулярные механизмы нарушения реализации программированной гибели клеток в условиях длительной вирусной персистенции. Установлено, что хроническое течение антигенемии вируса клещевого энцефалита, вирусного гепатита В и С характеризуется дисрегуляцией рецепторного пути апоптоза, опосредованного TNF- и Fas-рецепторами, выбросом

митохондриальных проапоптогенных факторов, цитогенетической нестабильностью, а значит, заинтересованностью p53-зависимых механизмов гибели лимфоцитарных клеток крови [25, 32, 38, 39, 44].

Идентификация молекулярных мишней нарушения апоптотического каскада при персистенции вирусов позволяет подойти к разработке молекулярных селективных технологий коррекции клеточного гомеостаза путем конструирования антисмысловых олигонуклеотидов к мРНК инициирующих каспаз, TNF-R1 и Fas-рецепторов, рекомбинантных форм сигнальных молекул (в частности, цитокинов), растворимых антител, а также рецепторов-ловушек с использованием генно-инженерных методов [13]. Такой подход откры-

вает перспективу избирательной элиминации инфицированных вирусом клеток, исключающей повреждение здоровых клеток. В то же время данная методология лечения исключает селекцию возбудителя с возникновением мутантных лекарственно-устойчивых форм, воздействуя прежде всего на инфицированные клетки, а не на сам вирус. Избирательная индукция гибели вирусодержащих клеток позволяет ликвидировать основное звено патогенеза хронической вирусной инфекции — сохранение функционально неактивного вириона в «условно здоровых» клетках, что помогает предупредить развитие рецидивов и делает традиционные методы противовирусной терапии более эффективными.

Молекулярные механизмы дисбаланса цитокинопосредованной межклеточной коммуникации при вирусной инфекции

Ключевым механизмом, определяющим исход вирусной патологии, является дисбаланс межклеточной кооперации иммуноцитов, во многом определяемой состоянием цитокиновой сети. Возбудители используют молекулярные механизмы цитокинопосредованной модуляции межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, в основе которых лежат как непосредственное воздействие на рецепторный цитокиновый аппарат лимфоцитов, так и опосредованное влияние на продукцию и рецепцию основных иммунорегуляторных цитокинов иммунокомпетентными клетками крови путем супрессии внутриклеточных сигналов активации, механизмов сигнальной трансдукции и транскрипции [19, 29].

Согласно современным представлениям, дисбаланс цитокинового профиля при вирусных инфекциях, ориентированный на Т-хелперы 1-го или 2-го типа (Th1, Th2), имеет важное патогенетическое значение при хронизации инфекционных заболеваний. Так, при острой форме вирусного гепатита В и С развивается мощный поликлональный CD4⁺- и CD8⁺-клеточный ответ, тогда как при хронической форме инфекции Т-клеточный ответ существенно слабее и направлен против меньшего числа эпитопов. Иммунный баланс смещается в сторону Th2, что сопровождается усиленiem продукции интерлейкина-4 и -10 (IL4, IL10). Исследованиями *in vitro* показано отчетливое снижение продукции мононуклеарными лейкоцитами цитокинов

Th1-типа (IL2) на фоне повышенного синтеза IL4 у больных хроническими инфекциями, вызванными вирусами простого герпеса, клещевого энцефалита, гепатита В и С [14, 16, 18]. Указанный факт может быть связан с негативным влиянием Th1 и Th2 на активацию противоположных клонов, отвечающих за клеточный и гуморальный иммунитет, что во многом обусловлено способностью IL4 и IL10 ингибировать функцию Th1 и угнетать продукцию IL2. В настоящее время получены убедительные данные, демонстрирующие, что изменения экспрессии и активации IL2R могут лежать в основе патогенеза некоторых иммунологически опосредованных заболеваний. Так, показано, что снижение общего уровня экспрессии мембранных рецептора для IL2 на мононуклеарных лейкоцитах при вирусном гепатите В играет важную роль в развитии этой инфекции и способствует ее хронизации [37]. Отсутствие мембраносвязанной формы IL2-рецептора у Т-лимфоцитов может быть следствием их взаимодействия с неполноценными антигенпрезентирующими клетками, не экспрессирующими костимулирующие молекулы. Это ведет к преобладанию продукции цитокинов Th2-типа и угнетению секреции цитокинов, ответственных за активацию клеточного звена иммунитета.

Не исключено, что именно так выглядит один из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при вирусных инфекциях [37, 40]. Согласно одной из существующих на сегодняшний день концепций, избыток противовоспалительных цитокинов может приводить к снижению противоинфекционной защиты и выступать в качестве одного из основных факторов хронизации инфекции [35]. С другой стороны, дефицит IL4, способного блокировать спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов, может вызвать неограниченное развитие воспаления и присоединение аутоиммунного повреждения тканей [50, 55].

Одним из ключевых цитокинов иммунорегуляции является IL12, служащий связующим звеном между механизмами неспецифической защиты и специфическим иммунным ответом. Этот интерлейкин обладает уникальной способностью регулировать баланс Th1 и Th2, стимулируя Th1, а также оказывает прямое действие на усиление активности цитотоксических лимфоцитов. IL12 является синергистом интерферон-

на- γ (IFN γ), который к тому же способен селективно ингибировать экспансию Th2 и секрецию ими цитокинов, ингибирующих Th1 [29]. Согласно собственным данным, снижение резервной способности мононуклеарных клеток крови продуцировать IL12 способствует еще большему угнетению Th1- и превалированию Th2-звена иммунного ответа, не способного достаточно эффективно противостоять вирусной инфекции [23].

Противовирусный эффект IL12 опосредуется главным образом его способностью индуцировать продукцию IFN γ [19]. В настоящее время классическая схема регуляции индукции и действия IFN при хронической вирусной инфекции претерпевает значительные изменения. Неадекватная реакция иммунной системы, в частности в ответ на репликацию вируса гепатита В и С при хроническом течении инфекции, может быть связана со снижением продукции IFN γ либо с ингибирующим влиянием на него терминального протеина вируса, входящего в структуру, например, HBV. Транскрипция многих IFN-стимулируемых генов может прямо активироваться вирусами независимо от синтеза и действия IFN. При этом многие вирусы индуцируют специфические механизмы, позволяющие им преодолевать защитное действие IFN [49, 58]. В частности, вирус Эпштейна—Барра кодирует аналог IL10, который ингибирует синтез IFN γ и усиливает экспрессию HLA II класса. Вирус коровьей оспы продуцирует два белка, связывающихся с IFN, а также аналоги IFN-рецептора. Кроме того, вирусы гепатита В и С в сочетании с генетической предрасположенностью макроорганизма способны индуцировать синтез аномальных интерферонов в ответ на вирусную инфекцию. Проведенное исследование обнаружило увеличение продукции IFN γ мононуклеарными лейкоцитами при хронических формах клещевого энцефалита, гепатита В и С [19, 58].

Таким образом, большинство персистентных вирусных инфекций характеризуется нарушением функционирования цитокиновой сети. В основе патогенеза длительного пребывания патогенов в организме лежат выраженные нарушения соотношения Th1- и Th2-путей иммунного ответа и, следовательно, дисрегуляция продукции и взаимодействия секретируемых иммунокитами цитокинов [19, 41]. При рассмотрении про-

блемы взаимоотношения вируса и организма человека посредством концентрации внимания на роли в этом процессе цитокинопосредованного взаимодействия иммунокомпетентных клеток необходимо разграничить роль реактивности организма (в том числе иммунной системы) на вторжение патогена или генетически детерминированной неполноценности противовирусного иммунного ответа.

Изучение механизмов, определяющих связь генотипа макроорганизма и клинических особенностей инфекционных заболеваний вирусного (вирусный гепатит, клещевой энцефалит, СПИД, корь и др.), а также бактериального (туберкулез, боррелиоз, лепра и др.) генеза, сегодня является приоритетным направлением молекулярной медицины [43]. Достижения в области молекулярной генетики позволили идентифицировать гены, продукты экспрессии которых принимают непосредственное участие в развитии инфекционного процесса, его осложнений и исходов взаимодействия инфекта и макроорганизма: от abortивного течения до хронизации инфекции. Большое внимание стало уделяться выявлению генов-кандидатов и их полиморфизмов, влияющих на развитие инфекции [3, 4].

В настоящее время стало возможным выделить две ключевые группы генов (около 150 генов-кандидатов), ответственных за индивидуальную восприимчивость макроорганизма к инфекции, определяющих течение заболевания, эффективность лекарственной терапии и ее побочные эффекты, а также вероятность развития осложнений инфекционного процесса (дегенеративные изменения в органах, аутоиммунные процессы, опухолевый рост) [19, 43]. Первая группа генов кодирует белки, отвечающие за функционирование иммунной системы (интерфероны, интерлейкины, рецепторы распознавания, факторы неспецифической резистентности, хемокины и др.). К их числу, в первую очередь, относятся гены цитокинов (*TNFA*, *IFNG*, *IL1B*, *IL4RA*, *IL6*, *IL10*, *IL12B*, *TGFB*), хемокинов и их рецепторов (*CCR5*, *RANTES*), гены неспецифической резистентности (*IFNA*, *PKR*, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*). Вторая группа генов разнородна и кодирует ферменты метаболизма и их регуляторы, а также белки, специфически используемые инфектами в течение жизненного цикла. Среди генов, не отвечающих за иммунный ответ, большое значение уделяет-

ся генам *APOE*, *HFE* и *SOD2*, которые определяют характер метаболических нарушений, а также скорость развития угрожающих жизни осложнений инфекционного процесса. При этом на структуру кодируемого белка и его функциональные свойства (аффинность, связывание с субстратом (лигандом), деградация и др.) могут напрямую влиять как однонуклеотидные замены в исследуемых генах-кандидатах предрасположенности к инфекции (в случае если они приводят к аминокислотной замене), так и нуклеотидные замены в промоторной области, изменение сплайсинга, нарушение сайтов, контролирующих транскрипцию, нарушение стабильности и транспортировки соответствующих мРНК [6].

Наряду с этим важную роль в формировании предрасположенности или резистентности к инфекционным заболеваниям, модуляции характера течения инфекционного процесса играют популяционно-генетический и этнический факторы. Так, например, в скандинавской популяции выявлена высокая частота встречаемости аллеля CCR5-delta32, являющегося протективным в отношении ВИЧ-инфекции. В то же время у народов Сибири, коренного населения Америки отмечено значительное снижение резистентности к таким инфекционным заболеваниям, как корь, краснуха, ветряная оспа и др. В проведенном иммуногенетическом обследовании пациентов русской популяции, проживающих на территории Сибирского региона, было установлено, что степень риска прогрессирования и хронизации вирусного гепатита С ассоциирована с Т/G генотипом промоторного региона -330G гена *IL2* и -592A гена *IL10*, с Т/Т генотипом полиморфного участка С-590T гена *IL4*; клещевого энцефалита — с С/С генотипом промоторного региона А-1188C гена *IL12p40*, Val/Ile генотипом гена *IL4RA50* и С/A генотипом промоторного региона С-592A гена *IL10*. Иммуногенетическим фактором, обладающим протективным эффектом в отношении длительной персистенции вирусов гепатита С среди лиц европеоидной популяции, проживающих на территории Западной Сибири, является генотип С/С промоторного региона С-592A гена *IL10*; в отношении длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита — генотип G/G промоторного региона G-308A гена *TNFA*, генотип А/А промоторного региона А-1188C гена *IL12p40*, генотип Ile/Ile гена *IL4RA50*.

[1, 2, 15, 36]. Однако следует отметить, что, несмотря на филогенетическое разнообразие возбудителей инфекционных заболеваний, молекулярно-генетические исследования демонстрируют общность генетических основ предрасположенности к ним. Это обусловлено прежде всего запуском типовых механизмов реагирования организма на внедрение инфекта (цитокины, их рецепторы, молекулы антигенного распознавания и др.) [43].

Заключение

Приведенные выше результаты, полученные в Сибирском государственном медицинском университете, и данные других исследователей позволяют утверждать, что выход на клеточный, молекулярный и молекулярно-генетический уровень исследований инфекционного процесса, направленный на расшифровку ранее неизвестных механизмов, связанных с дисрегуляцией апоптоза, функционирования клеточных рецепторов, трансдукцией сигналов, передачей генетической информации, необходим для разработки молекулярных методов диагностики и прогноза инфекций. Практический аспект исследований в данной области включает в себя изучение патогенеза инфекционных болезней на молекулярно-генетическом уровне, что будет способствовать установлению молекулярных мишенией для разработки высокоэффективных лекарственных препаратов, селективно воздействующих на ключевые звенья патологического процесса, а также возможности прогностического индивидуального тестирования на предрасположенность к развитию инфекционных заболеваний для здоровых индивидов, определения риска развития осложнений и тяжелых форм заболевания, вероятности неадекватного ответа организма на лекарственную терапию у хронически инфицированных пациентов. Разработка и внедрение в клиническую инфектологическую практику новых молекулярных технологий на основе геномных и протеомных особенностей организма человека открывают перспективы создания системы персонализированного сопровождения социально значимых вирусных инфекций.

В лекции представлены результаты исследований, выполненных в рамках ФЦНП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» 2002–2006 гг. (государственные контракты № 02.445.11.7110, № 02.442.11.7004, № 02.445.11.7419, № 02.442.11.7277), ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса РФ на 2007–2012 гг.» (государственные контракты № 02.512.11.2040, № 02.512.11.2112), а также в рамках проектов, поддержанных Советом по грантам при Президенте РФ (НШ-1051.2003.4, НШ-4153.2006.7).

Литература

1. Авдошина В.В., Коненков В.И., Дортман В.В. и др. Распределение аллелей полиморфных участков промоторов генов интерлейкина-4 C-590IL4 и генов рецепторов к нему IL4RA Q-576R и 4RA1le-50Val среди больных вирусным гепатитом С // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007. № 1. С. 43–46.
2. Антошина В.В., Дортман В.В., Коненков В.И. и др. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL2, C-590T IL4, C-703T IL5 и C-592A IL10 // Мед. иммунология. 2006. Т. 8. № 5—6. С. 715—720.
3. Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // Молекулярная биология. 2000. Т. 34. № 4. С. 684—695.
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 271 с.
5. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. патологии. 2001. № 1. С. 51—59.
6. Введение в молекулярную медицину / Под. ред. М.А. Пальцева. М.: Медицина, 2004. 496 с.
7. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия. 2002. Т. 67. № 10. С. 1341—1359.
8. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и вирусная инфекция. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. 142 с.
9. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза // Бюл. сиб. медицины. 2003. Т. 2. № 4. С. 113—119.
10. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Модуляция апоптоза лимфоцитов как способ выживания вируса гепатита С // Иммунология. 2005. № 2. С. 79—83.
11. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Модуляция программируемой гибели лимфоцитов перифери-

- ческой крови при хронической вирусной инфекции // Цитология. 2007. Т. 49. № 1. С. 26—31.
12. Крыжановский Г.Н. Современная патофизиология и ее развитие // Вестн. РАМН. 2002. № 11. С. 45—47.
13. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджисжи М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 2. С. 88—94.
14. Наследникова И.О., Белобородова Е.В., Рязанцева Н.В. и др. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели // Клинич. медицина. 2005. № 9. С. 40—44.
15. Наследникова И.О., Коненков В.И., Рязанцева Н.В. и др. Роль генетически детерминированной продукции иммунорегуляторных цитокинов в иммунопатогенезе хронических вирусных гепатитов // Бiol. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 6. С. 648—654.
16. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Мед. иммунология. 2007. Т. 9. № 1. С. 53—60.
17. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Поверхностная архитектоника, функциональные особенности и метаболизм лимфоцитов периферической крови при хронической герпесвирусной инфекции // Клинич. лаб. диагностика. 2004. № 5. С. 53—55.
18. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Феномен хронической антигенемии вируса клещевого энцефалита: некоторые пути патогенеза // Biol. эксперим. биологии и медицины. 2005. № 4. С. 446—450.
19. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Молекулярные основы противовирусной стратегии организма. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. 128 с.
20. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Антошина М.А. Типовые изменения поверхности архитектоники лимфоцитов при хронической вирусной инфекции // Цитология. 2005. Т. 47. № 2. С. 136—140.
21. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита // Biol. сиб. медицины. 2006. Т. 5. Прил. 1. С. 42—51.
22. Новицкий В.В., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др. Цитогенетика лимфоцитов периферической крови при хронической персистенции вируса клещевого энцефалита // Biol. СО РАМН. 2003. № 4. С. 64—67.
23. Новицкий В.В., Наследникова И.О., Рязанцева Н.В. и др. Изменения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами крови при хронической герпесвирусной инфекции // Клинич. лаб. диагностика. 2005. № 5. С. 43—45.
24. Новицкий В.В., Наследникова И.О., Рязанцева Н.В. и др. Лимфоциты при хроническом вирусном гепатите С: поверхность архитектоника, микровязкость мембранны и функциональная активность // Biol. СО РАМН. 2005. № 3 (117). С. 78—82.
25. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б. и др. Роль нарушения продукции фактора некроза опухоли-альфа мононуклеарами крови в механизмах модуляции апопто-за при гепатите С // Мед. иммунология. 2005. Т. 7. № 4. С. 417—420.
26. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестн. РАМН. 2002. Т. 72. № 1. С. 13—21.
27. Панин Л.Е., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Флуоресцентное зондирование плазматической мембранны лимфоцитов и эритроцитов при персистенции вируса клещевого энцефалита: мониторирование структурных изменений // Biol. эксперим. биологии и медицины. 2003. № 8. С. 213—216.
28. Пименов Е.В., Тотолян А.А., Бывалов А.А. и др. Современные представления о патогенезе инфекционных заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. № 6. С. 3—8.
29. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. Иммунология инфекционного процесса. М., 1993. 345 с.
30. Пузырёв В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997. 223 с.
31. Рязанцева Н.В., Белобородова Э.И., Новицкий В.В. и др. «Гематологические маски» хронического вирусного гепатита // Терапевт. арх. 2003. № 11. С. 28—31.
32. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Новицкий В.В. и др. Активность ДНК-репарационной системы лимфоцитов периферической крови у пациентов с хронической вирусной персистенцией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 12. С. 43—46.
33. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Новицкий В.В. и др. Роль иммунофенотипических и цитогенетических изменений лимфоцитов крови в механизмах хронизации вирусной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 6 (13). С. 23—27.
34. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Новицкий В.В. и др. Структурные и функциональные особенности лимфоцитов у пациентов с хроническим носительством антигена вируса клещевого энцефалита // Biol. эксперим. биологии и медицины. 2002. Т. 134. № 11. С. 547—550.
35. Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Зима А.П. и др. Молекулярные механизмы изменения продукции ФНО- α мононуклеарами крови при хроническом вирусном гепатите С // Biol. эксперим. биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 2. С. 191—195.
36. Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Коненков В.И. и др. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов // Иммунология. 2007. Т. 28. № 2. С. 68—72.
37. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В. и др. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиол. наук. 2006. Т. 37. № 4. С. 34—44.
38. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Вирус-индуцированная дисрегуляция программируемой гибели иммунокомпетентных клеток: адаптация или патология? // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 3. С. 33—44.
39. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Роль нарушения регуляции апоптотической гибели в механизмах развития вирусиндукционной цитогенетической нестабильности лимфоцитов крови // Biol. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141. № 6. С. 544—

548.

40. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П. и др. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита в условиях длительной вирусной антигенемии // Вопр. вирусологии. 2006. № 6. С. 38—43.
41. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П. и др. Нарушения продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови при персистенции вируса клещевого энцефалита // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 12. 57—62.
42. Самуилов В.И. Программируемая клеточная смерть // Биохимия. 2000. Т. 65. № 8. С. 1032—1041.
43. Фрейдин М.Б., Гончарова И.А., Рудко А.А. и др. Геномные основы подверженности инфекционным заболеваниям // Молекулярная медицина. 2006. № 3. 39—46.
44. Чечина О.Е., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др. Вирус-индукция модуляция программы апоптотической гибели клетки // Бюл. сиб. медицины. 2005. Т. 4. № 4. С. 79—83.
45. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патолог. физиология и экспериментальная терапия. 1998. № 2. С. 38—48.
46. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Мед. иммунология. 2000. Т. 2. № 1. С. 7—16.
47. Adams J. M., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival // Science. 1998. V. 281. P. 1322—1326.
48. Alter H.J. To C or not to C: these are the question // Blood. 1995. V. 85. № 7. P. 1681—1695.
49. Arbutnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // Int. J. Exp. Pathol. 2001. V. 82. № 2. P. 77—100.
50. Chisari F.V. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Ann. Rev. Immunol. 1995. № 13. P. 29—60.
51. Cohen J.J., Duke R.S., Fadok V.A., Sellins K.A. Apoptosis and programmed cell death in immunity // Annu. Rev. Immunol. 1992. V. 10. P. 267—293.
52. Cory S. Regulation of lymphocyte survival by the bcl-2 gene family // Annual Review of Immunology. 1995. V. 13. P. 513—543.
53. Dillon A.P., Dusheiko G.M. Pathology of hepatitis C virus infection // Histopathology. 1995. V. 26. № 4. P. 297—309.
54. Leist M., Juattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms // Nature Reviews Molecular and Cellular Biology. 2001. V. 2. P. 589—598.
55. Paroli M., Schiaffella E., Di Rosa F. et al. Persisting viruses and autoimmunity // J. Neuroimmunology. 2000. V. 107. P. 201—204.
56. Rust C., Gores G.J. Apoptosis and liver disease // Am. J. Med. 2000. V. 108. P. 567—574.
57. Williams G.T. Apoptosis in the immune system // J. Pathol. 1994. V. 173. № 1. P. 1—4.
58. Zlobin V.I., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. et al. Tick-borne encephalitis // Progress in encephalitis research. New York: Nova Science Publishers Inc., 2005. P. 31—57.

Поступила в редакцию 28.04.2008 г.

Сведения об авторах

Н.В. Рязанцева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины, руководитель лаборатории молекулярной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Наталья Владимировна Рязанцева, тел. (3822) 52-77-47, факс (3822) 53-33-09, rnv@ssmu.ru