

Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза

Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.

Viral persistence: immunologic and molecular-genetic aspects of pathogenesis

Zhukova O.B., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.

В статье представлен взгляд исследователей на современное понимание механизмов формирования длительной вирусной персистенции на клеточном и молекулярном уровнях. Дискутируется вопрос о роли персистирующих вирусов в индукции изменений характера клеточной дифференцировки, состояния хромосомного аппарата и апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Ключевые слова: вирусная персистенция, лимфоцит, иммунофенотип, хромосомный аппарат, апоптоз.

In the article a view of investigators on the modern understanding of long-term viral persistence forming mechanisms on cellular and molecular levels has been presented. A question on the role of persistent virus in the induction of changes in cellular differentiation character, of chromosome apparatus and of apoptosis of peripheral blood lymphocytes has been discussed.

Key words: viral persistence, lymphocyte, immune marker, chromosome apparatus, apoptosis.

УДК 616-022.6-092

Введение

Способность к персистенции (длительному присутствию в организме) – весьма устойчивый признак многих вирусов, закрепленный в процессе эволюции и являющийся способом сохранения вида [3]. У человека персистируют вирусы кори, полиомиелита, клещевого энцефалита, ретровирусы, вирусы гепатита В и С, герпесвирусы, ВИЧ и пр. [2, 15, 19, 37]. Имеется множество сведений, доказывающих возможность вирусов длительно сохраняться в клетках *in vitro* и *in vivo* [1, 40]. Вирусной интервенции противостоят защитные силы организма, нацеленные на удаление вируса и зараженных им клеток как генетически чужеродного объекта. Природа вирусного персистирования подразумевает наличие у возбудителей факторов, направленных на модулирование иммунного ответа и активное ускользание вирусов от действия защитных сил организма [12, 16].

Используемые в последние годы иммуноцитохимические и молекулярно-генетические методы исследования позволили значительно расширить возможности изучения патогенеза персистентных инфекций. По современным представлениям, все возможные механизмы ускользания вирусов от иммунного распознавания направлены на подавление индукции и (или) реализации иммунного ответа. В настоящем сообщении предпринята попытка представить и интерпретировать существующие на сегодня данные об иммунологических и молекулярно-генетических аспектах патогенеза хронического вирусоносительства.

Подавление индукции иммунного ответа

Ключевым моментом при развитии персистирующей инфекции может быть нарушение цито-

генетического гомеостаза клеток иммунной системы в результате интеграции вирусного генома в геном иммунокомпетентной клетки [2]. Подобными свойствами обладают ДНК-содержащие и ретровирусы. Так, вирус гепатита В кодирует обратную транскриптазу, что позволяет ему интегрироваться в клеточную ДНК и избегать иммунного распознавания [6]. Если генетическим материалом вирусов является РНК (возбудители гепатита С, клещевого энцефалита), то в геном клетки встраивается их ДНК-копия, выполненная ферментом РНК-полимеразой [3]. В отличие от клеточной ДНК-полимеразы данные ферменты функционально малоактивны, что потенциально обуславливает множество ошибок при транскрипции, во время которой образуется большое количество квазиштаммов [36]. Механизм рекомбинационного встраивания пока полностью не установлен. Включаясь в геном клетки, возбудитель приобретает способность как к горизонтальному распространению, инфицируя соседние клетки, так и к вертикальному — через потомство пораженных клеток. При этом изменения генома обычно незначительны, и клетки экспрессируют минимальное количество вирусного антигена [12].

Другим примером стабилизации вирусного инфекта является толерантность, то есть иммунологическая ареактивность к вирусу. Возможность ее развития при внутриутробном инфицировании обсуждалась F.V. Chisari и C. Ferrari [22] в связи с трансплацентарным заражением вирусом гепатита В, которое в 90% случаев ведет к развитию хронического вирусоносительства. Одной из причин толерантности у взрослых может являться истощение антивирусных Т-клонов, избыток вирусных антигенов, а также аутоагрессия против Т-хелперов, несущих на своей поверхности фиксированные вирусные пептиды [22].

Иммунорезистентная стратегия некоторых вирусов направлена на изменение протективных эпитопов на поверхности вирусной частицы, которые влияют на процессинг, транспорт и экспрессию молекул HLA антигенпрезентирующими клетками [39]. В частности, вирус простого герпеса вызывает задержку белков HLA в эндоплазматическом ретикулуме, возможно, препятствуя их переносу транспортным белком [6]. Появление

антигенов-мутантов в ходе инфекционного процесса обнаружено для ВИЧ, вирусов гепатитов В и С, простого герпеса, полиомиелита [12, 18, 23, 27, 33]. При этом вирус представлен в организме совокупностью неоднородных клонов, которые подвергаются селекции под давлением иммунологического пресса [10]. Так, например, М.А. Feitelson [27] выявил, что у больных хроническим гепатитом В почти все HBV-клоны обновляются через 5—6 лет, мутируя по пре-S-гену и меняя соответствующие эпитопы, что позволяет вирусу персистировать после элиминации дикого исходного штамма. Нейтрализующая активность антител, полученных на ранней стадии хронического гепатита С, прогрессивно падает по отношению к вирусным штаммам, изолированным в более поздние сроки. При ВИЧ-инфекции замена последовательности одной аминокислоты в эпитопе ведет к изменению формы оболочечного антигена, при которой теряется возможность распознавания последнего антителами [47].

Также возможно инфицирование клеток особыми вариантами вируса — дефектными интерферирующими частицами (ДИ-частицы, ts-мутации, нецитопатогенные клоны). Попадая в клетку, ДИ-частицы конкурируют с инфекционными вирусными частицами за факторы репродукции и препятствуют образованию полноценного инфекционного потомства, в результате чего не происходит выраженного повреждения клеточных структур, приводящего к гибели клетки [3].

Характерной чертой персистенции является ограничение вирусной репликации, которая возможна на уровне экспрессии полимеразы. В геноме ВИЧ, вируса Эпштейна–Барра обнаружены элементы (мини-гены), устанавливающие оптимальный режим экспрессии генов, включающих ограничение репликации. Вирусы с ярко выраженной способностью к персистенции используют обычные способы экономии генетического материала, такие как двойное и тройное считывание генов, сдвиг рамки считывания, альтернативный сплайсинг и др. [3].

Кроме того, вирусы способны активно блокировать представление собственных антигенов. М.В. Oldstone [37] обнаружил способность адено-вирусов, цитомегаловирусов, Эпштейна–Барра

вируса сокращать число молекул HLA на поверхности зараженных клеток. Установлено, что HBs-антиген вируса гепатита В снижает синтез α -интерферона, стимулирующего экспрессию антигенпредставляющих молекул [22].

Таким образом, поддержанию вирусносительства способствуют эволюционно закрепленные механизмы полной или частичной блокады вирусных генов, что обуславливает подавление индукции иммунного ответа.

Подавление реализации иммунного ответа

Антитела, направленные против вирусных антигенов, приводят к иммунному клиренсу вирусов при многих инфекционных болезнях. При некоторых вирусных инфекциях продукция вируснейтрализующих антител может быть подавлена либо антитела могут не оказывать защитного действия [3, 12]. Так, описаны мутации гена вируса гепатита С, кодирующего гипервариабельный оболочечный регион Е2. Данные мутации предотвращают образование антител к вирусу [41].

Иногда антитела не обеспечивают защитный эффект (ВИЧ, вирус простого герпеса), а, напротив, стимулируют инфекцию, обращая свое действие против клетки. Молекула иммуноглобулина G в составе NK-клеток может неспецифически связываться с клетками через рецепторы для Fc-фрагмента и обеспечивать тесный контакт между клеточной поверхностью и вирусной оболочкой, облегчая тем самым проникновение вируса в клетку [46]. Эти иммунопатологические реакции характерны для флави-, рео-, аденовирусов и др. [3].

Еще одним механизмом, уводящим вирусы от действия защитных факторов иммунитета, является их персистенция в тканях, не подлежащих иммунному надзору. Подобные клетки не экспрессируют на своей поверхности антигены I класса HLA и в норме анатомически защищены, размножение вирусов в них может проходить практически беспрепятственно [12, 16]. Например, главным резервуаром латентной герпетической инфекции и ветряной оспы служат нейроны регионарных ганглиев чувствительных нервов

[45], цитомегаловирус персистирует в макрофагах и слюнных железах [28], вирус кори — в астроцитах и нейронах ЦНС [40], вирус клещевого энцефалита поддерживается в ЦНС вследствие репродукции в клетках астроглии [43], вирус гепатита В может реплицироваться в почках и поджелудочной железе, где имеются отсутствующие в печени микрососудистые барьеры [6].

Клеточные элементы иммунной системы также являются иммунопrivилегированной тканью, где персистирующие вирусы избегают действия специфического Т-ответа. Вирусы способны проникать в иммунокомпетентные клетки и проходить в них частичную или полную репродукцию. Например, в моноцитах периферической крови, зараженных цитомегаловирусом, синтезируются сверххраняющие вирусные белки [3]. Вирус простого герпеса-1 и вирус ветряной оспы проникают в Т-лимфоциты больного, где происходит экспрессия их ранних генов [37]. Подобные механизмы могут использоваться и вирусом гепатита С, что отражает его тропизм и способность реплицироваться в клетках иммунной системы, включая моноциты/макрофаги и В-клетки [24, 32]. Кроме этого, нахождение инфекта в лимфоцитарных клетках изменяет их функциональную активность, что проявляется в дисбалансе всей системы иммунитета [11, 12, 16]. Так, достоверно низкий уровень экспрессии молекул CD4 был отмечен у больных хроническими гепатитами В и В+С [19], у женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией [21], что, по мнению авторов, свидетельствует о слабом Т-клеточном пролиферативном ответе на вирусные антигены, который и определяет высокий уровень персистенции вирусов. Проведенное нами исследование иммунофенотипического статуса лимфоцитарной популяции у пациентов с хроническим течением клещевого энцефалита, гепатита С минимальной и умеренной степеней активности, гепатита В умеренной степени активности, а также микстинфекции (гепатит В+С) с убедительностью доказало факт разбалансировки в Т-звене системы иммунитета, проявляющейся повышением количества CD8-позитивных лимфоцитов, на фоне увеличения содержания NK-клеток [4, 14].

При многих вирусных инфекциях синтезируются медиаторы, изменяющие течение иммунных реакций. При инфицировании иммунокомпетентные клетки могут продуцировать растворимые иммуномодулирующие вещества, тормозящие иммунный ответ организма [3, 10]. Так, у мышей, иммунизированных вирусом простого герпеса, после стимуляции тем же вирусом появляется фактор, подавляющий индукцию специфических Т-хелперов. В результате взаимодействия вируса простого герпеса с макрофагами секретируются иммуносупрессивные факторы, ингибирующие продукцию интерлейкина-1 и другие иммунологические функции [21].

Ряд вирусов стимулирует секрецию таких цитокинов, как интерлейкин-1, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей, интерфероны. Однако вирусы способны также секретировать аналоги и антагонисты цитокинов и их рецепторов [16]. Так, герпетическая и гриппозная инфекции, краснуха и ВИЧ сопровождаются низким уровнем интерлейкинов из-за слабого их синтеза или снижения экспрессии рецепторов к этим медиаторам [10]. Аденовирусы кодируют три белка, блокирующих фактор некроза опухолей [29]. В результате подавления секреции, блокады или ослабления чувствительности инфицированных клеток к цитокинам может снизиться экспрессия HLA и других иммуновспомогательных молекул на поверхности зараженных клеток.

Некоторые вирусы способны нивелировать действие интерферона или ускользать от него, причем ДНК-содержащие вирусы являются более устойчивыми, чем РНК-содержащие [3]. Блокирование может осуществляться инактивированием индуцированной интерфероном протеинкиназы, зависимой от двухнитевой РНК, или быть обусловлено вирусспецифическим продуктом, кодируемым вирусным геномом (это установлено, например, для аденовируса) [2]. Кроме того, интерферон (при отрицательном действии на вирусы) может способствовать отбору вирусных мутантов, устойчивых к интерфероновой блокаде вирусной репликации [3]. В частности, HВсog-антиген способен ингибировать транскрипцию β -интерферона [6]. Вирус Эпштейна—Барра кодиру-

ет аналог интерлейкина-10, ингибирующего синтез γ -интерферона [42].

Таким образом, персистенция затрагивает практически все факторы антивирусного иммунитета и сочетает в себе элементы пассивной и активной самозащиты. Они неодинаково используются разными вирусами, имеют разную адаптационную силу и неравноценные патологические последствия. Однако в качестве обязательного условия предполагается уклонение вируса от элиминирующих реакций в системе иммунологического надзора, причем главным является выживание не свободного вируса, а содержащих его клеток.

Вирусиндуцированные изменения хромосомного аппарата

Несмотря на то, что конкретные механизмы, лежащие в основе функциональных изменений иммунокомпетентных клеток при инфекционном процессе вирусной этиологии, остаются до конца не выясненными, представляется возможным трактовать феномен депрессии Т-клеточного звена с позиции концепции, предложенной Н.Н. Ильинских [7]. Автор считает, что иммуносупрессорная активность вирусов во многом связана с их повреждающим влиянием на хромосомный аппарат клеток-мишеней. Такой вывод основан на фактических данных, полученных в результате многолетних исследований, позволивших продемонстрировать модифицирующую роль состояния иммунной системы в развитии цитогенетических последствий острых и хронических вирусных заболеваний (в эксперименте и клинике) [7, 8].

Многочисленными исследованиями также было показано, что возбудители вирусных инфекций, попадая в организм, приводят к разнообразным перестройкам хромосомного аппарата лимфоцитарных клеток: от структурных изменений одной или нескольких хромосом до изменения их числа. Так, при полиомиелите у детей в лимфоцитах периферической крови было выявлено значительное увеличение доли хроматидных разрывов [20], вирус простого герпеса индуцировал хроматидные и хромосомные разрывы [3]. Цитогенетические нарушения иммунокомпетентных клеток обнаруживались у больных корью

[1], вирусным гепатитом [30], а также инфекционным мононуклеозом [15].

Исходя из этого, в нашей лаборатории была предпринята попытка оценить цитогенетический статус лимфоцитов периферической крови при вирусных инфекциях, имеющих склонность к пролонгированному персистированию в макроорганизме. Используя метод подсчета хромосомных aberrаций в метафазных пластинках, окрашенных рутинным способом, было установлено, что персистентное течение вирусных инфекций (клинически выраженная и бессимптомная персистенция вируса клещевого энцефалита, хронические гепатиты В, С и В+С умеренной степени активности) сопровождается структурными хромосомными aberrациями лимфоцитарных клеток в виде одиночных и парных фрагментов, носящими неспецифический характер [4, 14].

Известно, что повреждающее действие мутагенного фактора на клетки макроорганизма определяется не только характером и степенью выраженности вызываемых им хромосомных нарушений, но и эффективностью систем репарации, обеспечивающих поддержание цитогенетической нормы [5, 11].

При исследовании способности лимфоцитов восстанавливать повреждения клеточного генома, вызванные ультрафиолетовым облучением, нами было выявлено, что у пациентов с длительной персистенцией вирусов клещевого энцефалита, гепатитов В и С индекс стимуляции системы эксцизионной репарации ДНК, отражающий процесс застройки поврежденной матрицы этой молекулы, имеет достоверно более низкие средние значения, чем у лиц контрольной группы. Самые низкие величины показателей интенсивности внепланового синтеза ДНК были зафиксированы в лимфоцитах у больных хроническим гепатитом С умеренной и минимальной степеней активности. Установление данного факта позволяет предположить, что иммунокомпетентные клетки в условиях длительной персистенции исследуемых вирусов, особенно возбудителя гепатита С, обладают повышенной чувствительностью к мутагенным воздействиям [4, 14]. При недостаточной активности репарационной системы и сохранении

повреждений генома иницируется процесс программируемой клеточной гибели [31].

Ингибция или индукция апоптоза: два пути реализации вирусной персистенции

Одним из основополагающих механизмов развития вирусной персистенции является модуляция программированной клеточной смерти. Установлено, что многие вирусы, вмешиваясь в регуляцию внутриклеточного гомеостаза, изменяют соотношение между ростовым и апоптозным потенциалом инфицированных клеток. Между тем клетки с такими нарушениями в норме элиминируются путем апоптоза [13]. Исход вирусной инфекции связан, с одной стороны, со способностью вирусов блокировать апоптотический потенциал инфицированной клетки, а с другой — с интенсивностью активации процесса физиологической гибели инфицированной клетки как составной части защитного механизма организма. Очевидно, что для долговременной вирусной персистенции необходимо блокировать апоптозный ответ.

Известно, что процесс программированной клеточной смерти может быть реализован через специфические киллерные рецепторы, включающие программу апоптоза, в частности Fas/APO-1 (CD95) [13, 38]. Активация рецептора наступает в результате связывания специфического лиганда Fas-L или моноклональных антител IgM или IgG. В случае этого его тримерный цитоплазматический домен приобретает способность к дальнейшей передаче сигнала на каспазу-8, которая приводит в действие ферментативный каскад активации каспаз [35].

Значение системы Fas/APO-1 было наглядно показано при исследовании стратегии противовирусного иммунитета. Установлено, что экспрессия данного рецептора на Т-лимфоцитах ВИЧ-инфицированных индивидуумов значительно превосходит нормальный уровень [17]. Данный факт обусловлен лиганд-рецепторными взаимодействиями между суперкапсидным гликопротеином gp120 и Т-клеточным рецептором, что, вероятно, может содействовать лизису Т-клеток через Fas-L-зависимую программируемую гибель [34].

Изучая уровень апоптотической готовности иммунокомпетентных клеток периферической крови у пациентов с вирусоносительством клещевого энцефалита, мы обнаружили увеличение (по сравнению с нормой) абсолютного числа лимфоцитов, несущих CD95-рецептор при клинически бессимптомной персистенции вируса клещевого энцефалита, хронических гепатитах В и С умеренной и минимальной степени активности [4, 14].

М. Tanaka et al. [44] показано, что прямыми агентами, индуцирующими апоптоз, являются антигены вирусов гепатитов В и С, способствующие гиперпродукции лиганда Fas. По данным J.Jr. Ehrmann et al. [26], у HBs-антигенположительных лиц обнаруживалось повышение уровня белков Fas и Вах, стимулирующих чувствительность к апоптозу не только пораженных клеток печени, но и лимфоцитов, осуществляющих антивирусную программу, что, возможно, способствует реализации вирусной персистенции.

Наряду с экспрессией Fas-L-протеина, цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки при взаимодействии с вирусным антигеном выделяют гранзимы и перфорин. Гранзим В является сериновой протеазой, которая проникает в клетки-мишени через поры, образуемые в плазматической мембране перфоринами лимфоцитов, и активирует каспазу-8 с последующим включением апоптотического протеолитического каскада [13, 35]. Таким образом, перфорин-гранзимовый и Fas/Fas-L механизмы могут совместно или независимо друг от друга вызывать апоптоз вирусинфицированных клеток. Некоторые авторы предполагают, что это основной способ Т-киллинга при вирусной инфекции [35, 44].

Заключение

Рассматривая проблему длительной вирусной персистенции на молекулярном и клеточном уровнях, вероятно, нельзя четко разграничивать значение биологических свойств возбудителя и макроорганизма. Исход взаимодействия инфекта с клеткой, с одной стороны, определяется перmissивностью клеточной системы, а с другой — патогенностью штамма. К сожалению, детали и

тонкие механизмы особенностей этого взаимодействия, обуславливающих, в свою очередь, своеобразие течения и клинических проявлений инфекционного процесса у разных людей (при заражении одним агентом), до настоящего времени во многом не выяснены.

Безусловно, представленный анализ данных литературы осветил лишь часть вопросов, связанных

с формированием вирусной персистенции. По всей видимости, ключевую роль в механизмах развития хронического персистирования вирусного фактора играет состояние иммунной системы. В генезе дисбаланса иммунологического равновесия велико участие вирусиндуцированных изменений иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Авакова А.К., Рапопорт Р.И. Влияние вируса кори на хромосомный аппарат клеток диплоидных штаммов // Цитология. 1971. Т. 13. < 7. С. 830—836.
2. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. 2001. < 1. С. 47—51.
3. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М., 1991. 256 с.
4. Жукова О.Б. Нарушения иммунофенотипического и цитогенетического статуса лимфоцитов периферической крови при персистенции вирусов клещевого энцефалита и гепатитов В, С: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003. 129 с.
5. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, анти-мутагенез и репарация ДНК // Вестник РАМН. 1993. < 1. С. 9—14.
6. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. < 5. С. 7—12.
7. Ильинских Н.Н. Генетическая концепция возникновения хронических заболеваний у человека // Методические и методологические вопросы генетики. Томск, 1990. С. 38—47.
8. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 1986. 255 с.
9. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. < 7. С. 15—18.
10. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты // Клиническая медицина. 1998. < 12. С. 19—25.
11. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Н.Н. Ванчугова, И.Н. Ильинских. Томск: Изд-во ТГУ,

1992. 294 с.
12. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. Иммунология инфекционного процесса. М., 1993. 345 с.
13. Программируемая клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996. 276 с.
14. 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 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133. < 11. С. 547—550.
15. Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Помогаева А.П. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133. < 3. С. 323—326.
16. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. < 1. С. 61—64.
17. Хансон К. П. Программированная клеточная гибель (апоптоз), молекулярные механизмы и роль в биологии и медицине // Биохимия. 1997. Т. 61. Вып. 7. С. 402—412.
18. Alter H.J. To C or not to C: these are the question // Blood. 1995. V. 85. < 7. P. 1681—1695.
19. Arbutnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // Int. J. Exp. Pathol. 2001. V. 82. < 2. P. 77—100.
20. Bhatnagar A., Rani R., Ghosh P.K. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of patients suffering from poliomyelitis // Mutant. Res. 1984. V. 141. < 1. P. 55—60.
21. Cedric M.A., Dimmock N.J., Nash A., Stephen J. Mims' Pathogenesis of infectious disease. London, 1995. 204 p.
22. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Annu. Rev. Immunol. 1995. V. 13. P. 29—60.
23. Christie J.M., Chapel H., Chapman R.W., Rosenberg W.M. Immune selection and genetic sequence variation in core and envelope regions of hepatitis C virus // Hepatology. 1999. V. 30. < 4. P. 1037—1044.
24. Cramp M.E., Carucci P., Rossol S. et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune responses in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia // Gut. 1999. V. 44. < 3. P. 424—429.
25. Drescher K.M., Nguyen L.T., Taneja V. et al. Expression of the human histocompatibility leucocyte antigen DR3 transgene reduces the severity of demyelination in a murine model of multiple sclerosis // J. Clin. Invest. 1998. V. 101. < 8. P. 1765—1774.
26. Ehmann J.Jr., Galuszkova D., Ehmann J. et al. Apoptosis-related proteins Bcl-2, Bax, Fas, Fas-L and PCNA in liver biopsies of patients with chronic hepatitis B virus infection // Pathol. Oncol. Res. 2000. V. 6. < 2. P. 130—135.
27. Feitelson M.A. Biology of hepatitis B virus variants // Lab. Invest. 1994. V. 71. < 3. P. 324—349.
28. Griffiths P.D. Virus infections in patients with AIDS // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990. V. 84. < 1. P. 7—8.
29. Horton T.M., Ranheim T.S., Aquino L. et al. Adenovirus E3 14.7K protein functions in the absence of other adenovirus proteins to protect transfected cells from tumor necrosis factor cytotoxicity // J. Virol. 1991. V. 65. P. 2629—2639.
30. Jablonska M. Viruses and primary hepatocellular carcinoma // Cas. Lek. Cesk. 1997. V. 136. < 20. P. 619—623.
31. Jayaraman J., Prives C. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by short single strands of DNA requires the p53 C-terminus // Cell. 1995. V. 81. < 7. P. 1021—1029.
32. Lerat H., Rumin S., Habersetzer F. et al. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hepatopoietic cells: influence of viral load, viral genotype and cell phenotype // Blood. 1998. V. 91. < 10. P. 3841—3849.
33. Lewy J.A. Tree new human herpesviruses (HHV-6,-7,-8) // Lancet. 1997. V. 349. < 9051. P. 558—563.
34. Marscher S., Huning T., Cambier J.C. et al. Soluble Fas molecule in the serum // Immunol. Lett. 2002. V. 82. < 1. P. 131—139.
35. Nagata S. Apoptosis by death factor // Cell. 1997. V. 88. < 3. P. 355—365.
36. Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H. et al. Hepatitis C viral dynamic in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha-therapy // Science. 1998. V. 282. < 5386. P. 103—107.
37. Oldstone M.B. Viral persistence // Cell. 1989. V. 56. < 4. P. 517—520.
38. Owen-Schub L.B., Zhang W., Cusack J.C. et al. Wild-type human p53 and temperature-sensitive mutant Indus Fas/Apo-1 expression // Mol. Cell. Biol. 1995. V. 15. < 6. P. 3032—3040.
39. Pressman E.K., Malerko G.V., Pogodina V.V. Variabilities in antigenic structure of persisting TBE virus strains // Virus Res. 1993. < 3. P. 295—301.
40. Rall G.F., Manchester M., Daniels L.R. et al. A transgenic mouse model for measles virus infection of the brain // Proc. Nat. Acad. Sci USA. 1997. V. 94. < 9. P. 4659—4663.
41. Ray R.B., Meyer K., Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. // Virology. 1996. V. 226. < 2. P. 176—182.
42. Ryon J.J., Hayward S.D., MacMahon E.M. et al. In situ detection of lytic Epstein-Barr virus infection: expression of the Not-1 early gene and viral interleukin-10 late gene in clinical specimens // J. Infect. Dis. 1993. V. 168. < 2. P. 345—351.
43. Sauder C., Torre J.C. Cytokine expression in the rat central nervous system following perinatal Borna disease virus infection // J. Neuroimmunol. 1999. V. 96. < 1. P. 29—45.
44. Tanaka M., Suda T., Yatomi T. et al. Lethal effect of recombinant human Fas ligand in mice pretreated with propionibacterium asnes // J. Immunol. 1997. V. 158. < 5. P. 2303—2309.
45. Wagner E.K., Bloom D. Experimental investigation of herpes simplex virus latency // Clin. Microbiol. Rev. 1997. V. 10. < 3. P. 419—443.

Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.

46. *Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W.* Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious disease // *J. Leukoc. Biol.* 1994. V. 55. < 6. 816—826.
47. *Watkins B.A., Buge S., Aldrich K. et al.* Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to neutralization

Вирусная персистенция...

by natural antisera occurs through single amino acid substitutions that cause changes in antibody binding at multiple sites // *J. Virol.* 1996. V. 70. < 12. P. 8431—8437.

Поступила в редакцию 10.08.2003 г.