**Система интерферона при ВИЧ-инфекции**

Система интерферона (ИФ) является интегральной частью иммунной системы и обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и активации эффекторных клеток иммунитета. В процессе иммунного ответа ИФ выполняет роль короткодистантных медиаторов межклеточных взаимодействий. ИФ определяет эффективность иммунного распознавания антигенов, влияя на экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го классов, а также карциноэмбриональных и опухолевых антигенов. ИФ играют определяющую роль в процессах элиминации антигенно-измененных “ своих” и чужеродных клеток, являясь основными активаторами цитолитических и фагоцитирующих эффекторов иммунитета:g-ИФ является незаменимым фактором дифференцировки В-лимфоцитов.

ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей дисфункцией иммунной системы, которая сопряжена с глубокими нарушениями в системе ИФ. Для удобства изложения ВИЧ-инфекция разделена на 3 традиционные стадии: 1) ВИЧ-сероконверсию, когда в сыворотке периодически выявляются антитела к ВИЧ, но другие клинические признаки отсутствуют, 2) стадию генерализованной неспецифической лимфаденопатии и 3) клинически выраженный СПИД. Дефекты в системе ИФ прослеживаются на каждой из стадий, но их характер и глубина совершенно различны.

ВИЧ обладает интерфероногенными свойствами, обусловленными наличием в лидерной последовательности РНК 3`-LTR до промотора SP-6 двойной спирали, состоящей из 40 пар нуклеотидов. Эта особенность генома ВИЧ указывает также на потенциальную чувствительность вируса к индуцируемым ИФ классическим противовирусным механизмам - дсРНК-зависимым 2`, 5`-олиго(А)синтетазе и протеинкиназе фактора инициации синтеза белка eiF2. Однако под действием ИФ не происходит полного подавления репродукции ВИЧ. В этом отношении ретровирусы принципиально отличаются от литических вирусов. При действии ИФ активность обратной транскриптазы и синтез вирусных белков снижаются только на 70%.

Полного подавления репродукции ВИЧ удалось добиться на экспериментальной модели при постоянной продукции ИФ эндогенно. В клетки почек зеленых мартышек ввели плазмиду, содержащую ВИЧ-промотор (3`-LTR), интегрированный с геном человеческого b2-ИФ, экспрессия которого регулируется трансактивирующим фактором - продуктом гена tat. Экспрессия плазмидного гена a2-ИФ в трансфектных клетках приводила к активации внутриклеточной 2`, 5`-олиго(А)синтетазы. Возможность полной элиминации ВИЧ из культуры при постоянной экспрессии ИФ эндогенно представляет значительный интерес. Хотя механизм этого явления пока не установлен, все же не вызывает сомнения необходимость изучения индукторов ИФ по крайней мере на 1 стадии ВИЧ-инфекции.

В клинических наблюдениях были в основном подтверждены экспериментальные данные о неполном подавлении ВИЧ при лечении экзогенным ИФ. При ежедневном подкожном введении 35.000.000 МЕ рекомбинантного a-ИФ в течение 8-12 недель больным СПИД, у них отмечено значительное, а некоторых даже полное подавление вирусных антигенов в циркуляции. Однако какого либо влияния ИФ-терапии на динамику циркулирующих антител к кору ВИЧ обнаружено не было, что подтверждает персистенцию инфекции.

У здоровых лиц ИФ в сыворотке, как правило, не обнаруживается или циркулирует в предельно низких титрах. При различных вирусных инфекциях, а также онкологических и аутоиммунных заболеваниях ИФ в сыворотках появляется постоянно, причем титр его нарастает параллельно тяжести заболевания. К настоящему времени накоплен обширный материал, позволяющий заключить, что появление ИФ в сыворотке может служить биологическим маркером вирусной инфекции, а во многих случаях и онкологического заболевания. Причем циркулирующий ИФ, как правило, относится к виду a, но по крайней мере, часть циркулирующего ИФ отличается необычным свойством -кислотолабильностью.

Присутствие кислотолабильного a-ИФ в циркуляции у больных СПИД было установлено уже на ранних этапах исследования инфекции: он обнаруживался у 60-80% больных с генерализованной лимфоаденопатией и клинически выраженным СПИДом. Титр циркулирующего кислотолабильного a-ИФ нарастал по мере увеличения клинической тяжести инфекции: на стадии генерализованной лимфаденопатии титр в среднем был равен 7,7 МЕ/мл, а при проявлении клинических симптомов СПИД — 28,7 МЕ/мл. В других наблюдения было показано, что увеличение титра циркулирующего ИФ коррелировало с гематологическими симптомами иммунодефицита. Обратная корреляция прослеживалась с общим числом лимфоцитов и с субпопуляцией Т-хелперов, и прямая - с концентрацией IgA в сыворотке.

По данным многих исследований появление циркулирующего в крови кислотолабильного a-ИФ обнаруживается в среднем за 6,5 месяцев до клинических симптомов СПИДа и может служить наиболее ранним прогностическим показателем.

Однако, кислотолабильный a-ИФ обнаруживался только у 65-70% больных. Остальные серопозитивные больные не имели этого диагностического признака. Этот факт до настоящего времени не получил объяснения и заслуживает специального исследования.

Таким образом, наличие циркулирующего кислотолабильного a-ИФ в постоянных титрах >16МЕ/мл в группе риска является прогностическим признаком и указывает на высокую вероятность (60-80%) развития клинических симптомов СПИДа в течение нескольких месяцев.

Другой особенностью ВИЧ-инфекции, которая тоже имеет диагностическое значение, является присутствие в циркуляции ингибитора (или инактиватора ИФ).

Известно, что в физиологической норме в сыворотке периферической крови могут обнаруживаться ингибиторы ИФ типа 1 ( a и b). При вирусной инфекции частота их выявления существенно возрастает.

При изучении сыворотки больных СПИД осложненным саркомой Капоши, ингибитор выявлен у 80%, причем у двух третей из них его титр был достаточен для инактивации более 50 МЕ/мл a-ИФ. Вместе с тем, в другой группе больных с саркомой Капоши, не имевших диагностических признаков СПИДа, ни у одного больного ингибитора в сыворотке не было. Не выявлялся ингибитор и у неосложненных больных с лимфоаденопатией. Таким образом, циркулирующий ингибитор ИФ типа 1 является диагностическим признаком, проявляющимся на III стадии ВИЧ-инфекции, одновременно с клиническими признаками СПИДа.

Химическая природа ингибитора ИФ типа 1 изучена еще недостаточно. По некоторым данным его структура напоминает структуру g-ИФ.

Взаимодействие ИФ с клеткой осуществляется через специфические рецепторы с исключительно высоким аффинитетом. Иммунобиологические эффекты ИФ реализуются только через рецепторы. ИФ типа 1 имеют общий рецептор с мол. массой 110 кД, распознающая часть является ганглиозидом. Рецептор g-ИФ состоит из 2-х белковых компонентов с мол. массой 50 и 90 кД.

Экспрессия рецепторов на клетке подвержена функциональным изменениям и подавляется под действием ИФ. Постоянное присутствие кислотолабильного a-ИФ в циркуляции при ВИЧ-инфекции приводит к подавлению экспрессии клеточных рецепторов к ИФ типа 1, в то же время экспрессия рецепторов к ИФ типа 2 на всех клинических стадиях не изменяется.

Биологические эффекты ИФ обусловлены специфическими изменениями в метаболизме клетки. Известно, что под действием ИФ в цитоплазме появляется более 20 новых белков. Наиболее изученным ИФ-зависимым ферментом является 2`,5`-олиго(А)синтетаза, которая активируется всеми 3 видами ИФ (a, b и g) в присутствии двуспиральной РНК по крайней мере из 20 нуклеотидов. Под действием этого фермента на основе АТФ синтезируется ряд коротких полиаденилатов, соединенных необычной 2`-5`-фосфодиэфирной связью. 2`,5`-олигоаденилаты являются сильными активаторами клеточных эндонуклеаз, в частности РНКазы L. Активация эндонуклеаз предотвращает считывание вирусной информации.

При ВИЧ-инфекции отмечены деформации в системе 2`,5`-олиго(А)синтетазы. У больных на стадии генерализованной лимфаденопатии активность этого фермента значительно возрастает, а при осложнении СПИД оппортунистическими инфекциями или саркомой Капоши достигает максимальных значений.

При этом повышенный фон активности 2`,5`-олиго(А)синтетазы у больных СПИДом сопровождается снижением чувствительности фермента к активирующему действию ИФ.

У больных СПИДом описан дефект и в другом звене 2`,5`-олиго(А)синтетазы - на уровне РНКазы L. Уже на стадии генерализованной лимфаденопатии активность этого фермента была в среднем на 55% ниже, чем у здоровых доноров.

Цитолиз антигенно измененных клеток естественными киллерами (ЕК) является важным механизмом противовирусного иммунитета. Детерминантами для иммунного распознавания мишеней для ЕК служат антигены главного комплекса гистосовместимости, поэтому их активность не зависит от сенсибилизации, присутствия антител или комплемента. ВИЧ-инфицированные лимфоциты оказываются высокочувствительными к действию ЕК. Моноциты и макрофаги, инфицированные ВИЧ, также интенсивно подвергаются цитолизу ЕК, выделенными из крови ВИЧ-серонегативных людей. Однако, ЕК, выделенные от ВИЧ-серопозитивных людей с давностью сероконверсии 15 месяцев, обладали уже в 2-2,5 раза меньшей активностью. Еще более глубокая депрессия ЕК отмечена у 90% больных с клинически выраженным СПИДом.

Известно, что цитолитическая функция находиться под аутокринным-паракринным контролем ИФ. При взаимодействии с антигенно измененной клеткой-мишенью ЕК продуцируют a- или g-ИФ, обеспечивая рекрутирование эффекторных клеток из предшественников и их активацию.

В то же время, ЕК, выделенные от ВИЧ-серопозитивных доноров или больных СПИДом при взаимодействии с клетками-мишенями продуцировали лишь незначительное количество ИФ. Это указывает на глубокую депрессию ЕК у больных с клинически выраженным СПИДом.

Итак, из всего вышесказанного становится ясно, что система ИФ вовлечена в патогенез ВИЧ-инфекции. Глубина деформаций системы ИФ возрастает параллельно с утяжелением клинических проявлений инфекции. На стадии сероконверсии основным дефектом, имеющим прогностическое значение, является появление в сыворотке периферической крови больного кислотолабильного a-ИФ. Циркулирующий ИФ неизбежно приводит к подавлению экспрессии клеточных рецепторов к ИФ типа 1 и постоянному повышенному уровню активности 2`,5`-олиго(А)синтетазы. На стадии генерализованной лимфаденопатии указанные дефекты продолжают углубляться и начинает проявляться рефрактерность клеток крови к продукции a-ИФ в ответ на вирусную или антигенную индукцию. Одновременно (а может быть и вследствие этого) снижается цитолитическая активность ЕК в отношении ВИЧ-инфицированных клеток. Снижается активность РНКазы L.

На стадии клинически выраженного СПИДа депрессия системы ИФ еще больше нарастает, в сыворотке появляется ингибитор/инактиватор a-ИФ.

При анализе состояния системы ИФ при ВИЧ-инфекции необходимо учитывать, что все описанные выше явления иммунодепрессии проявляются только в отношении ИФ типа 1, главным образом a-ИФ. Система g-ИФ на всех стадиях ВИЧ-инфекции каким-либо существенным деформациям не подвергается.