# Ведение.

Существует большая группа живых существ, не имеющих клеточного строения. Эти существа носят названия вирусов (лат "вирус" - яд) и представляют неклеточные формы жизни. Вирусы нельзя отнести ни к животным, ни к растениям. Они исключительно малы, поэтому могут быть изучены только с помощью электронного микроскопа.

Вирусы способны жить и развиваться только в клетках других организмов. Вне клеток живых организмов вирусы жить не могут, и многие из них во внешней среде имеют форму кристаллов. Поселяясь внутри клеток животных и растений, вирусы вызывают много опасных заболеваний. К числу вирусных заболеваний человека относятся, например, корь, грипп, полиомиелит, оспа. Среди вирусных болезней растений известна мозаичная болезнь табака, гороха и других культур; У больных растений вирусы разрушают хлоропласты, и пораженные участки становятся бесцветными.

Вирусы открыл русский ученый Д. И. Ивановский в 1892 г.

Каждая вирусная частица состоит из небольшого количества ДНК или РНК, т. е. генетического материла, заключенного в белковую оболочку. Эта оболочка играет защитную роль.

Известны также вирусы, поселяющиеся в клетках бактерий. Их называют бактериофагами или фагами (греч "фагос" - пожирающий). Бактериофаги полностью разрушают бактериальные клетки и потому могут быть использованы для лечения бактериальных заболеваний, например дизентерии, брюшного тифа, холеры.

Строений вирусов дает основание считать их неклеточными существами.

##  Природа и происхождение вирусов.

Современные представления о вирусах складывались по­степенно. После открытия вирусов Д. И. Ивановским (1892) их считали просто очень мелкими микроорганизмами, не спо­собными расти на искусственных питательных средах. Вскоре после открытия вируса табачной мозаики была доказана ви­русная природа ящура [Fler F, Frosch P. 1898], а еще через несколько лет были открыты бактериофаги [d'Herrelle F., 1917]. Таким образом, были открыты три основные группы ви­русов, поражающие растения, животных и бактерии.

Однако в течение длительного времени эти самостоятель­ные разделы вирусологии развивались изолированно, а наибо­лее сложные вирусы — бактериофаги — долгое время счита­лись не живой материей, а чем-то вроде ферментов. Тем не менее, уже к концу 20-х — началу 30-х годов стало ясно, что вирусы являются живой материей, и примерно тогда же за ними закрепились наименования фильтрующихся вирусов, или ультравирусов. Это нашло отражение в одной из первых мо­нографий о них [Hauduray, 1936]. Позже приставки отпали, и укоренилось ныне применяемое обозначение — вирусы, под которым объединили вирусы растений, животных и бактерио­фаги— бактериальные вирусы.

В конце 30-х — начале 40-х годов изучение вирусов продви­нулось настолько, что сомнения в живой их природе отпали, и было сформулировано положение о вирусах как организмах [Burnet F., 1945]. Основанием для признания вирусов орга­низмами явились полученные при их изучении факты, свиде­тельствовавшие, что вирусы, как и другие организмы (живот­ные, растения, простейшие, грибы, бактерии), способны раз­множаться, обладают наследственностью и изменчивостью, приспособляемостью к меняющимся условиям среды их оби­тания и, наконец, подверженностью биологической эволюции, обеспечиваемой естественным или искусственным отбором.

Концепция о вирусах как организмах достигла своего рас­цвета к началу 60-х годов, когда было введено понятие «вирион» как вирусного индивидуума [Lwoff A. et al., 1962]. Однако в эти же годы, ознаменовавшиеся первыми успехами молеку­лярной биологии вирусов, начался и закат концепции о виру­сах как организмах, и эти противоречивые процессы (триумф и закат) нашли свое отражение на 1-м Международном симпо­зиуме [Cold Spring Harbor, 1962]. Уже тогда одновременно с введением понятия «вирион» были показаны, с одной стороны, отличия их строения от строения клеток и даже был введен термин «архитектура» вирионов [Caspar, Klug А., 1962]. С дру­гой стороны, были обобщены факты, указывавшие на совер­шенно отличный от клеток тип размножения, который некото­рое время называли дизъюнктивной репродукцией, подчерки­вая разобщенность — временную и территориальную — синте­за генетического материала (РНК, ДНК) и белков вирусов. В докладе на упоминавшемся симпозиуме [Lwoff A. et al., 1962] был также сформулирован основной критерий отличия вирусов от других организмов: генетический материал вирусов является одним из двух типов нуклеиновых кислот (РНК или ДНК), в то время как организмы имеют оба типа нуклеиновых кислот.

Этот критерий в дальнейшем оказался неабсолютным, так как, во-первых, ДНК-содержащие вирусы в ходе репродукции синтезируют информационные (или матричные) РНК, во-вто­рых, РНК-содержащие ретровирусы в ходе репродукции син­тезируют ДНК, а кроме того, крупные РНК-содержащие ви­русы (оспы, герпеса) могут содержать небольшие количества РНК также и в вирионах, а небольшие количества ДНК (все же, вероятно, клеточной) обнаружены в вирионах вирусов гриппа. Основным и абсолютным критерием, отличающим ви­русы от всех других форм жизни, является отсутствие у них собственных систем синтеза белка (рибосомных систем).

Накопившиеся к настоящему времени данные позволяют также прийти к выводу, что вирусы не являются организмами, пусть даже мельчайшими, так как любые, даже минимальные организмы типа микоплазм, риккетсий или хламидий имеют собственные белоксинтезирующие системы.

Способ размножения вирусов также отличается от деления, почкования, спорообразования или полового процесса, кото­рые имеют место у одноклеточных организмов, у клеток мно­гоклеточных организмов и у последних в целом. Репродукция, пли репликация, как обычно обозначают размножение виру­сов, происходит дизъюнктивно (последний термин ныне чаще подразумевается, чем употребляется). Формирование вирионов происходит либо путем само сборки (упаковка вирусной нук­леиновой кислоты в белковый капсид и образование таким путем нуклеокапсида), либо с участием клетки (некоторые липидсодержащие фаги микоплазм), либо обоими способами (оболочечные вирусы). Конечно, противопоставление митотического деления клетки и репликации не абсолютно, так как способы репликации генетического материала клетки и ДНК-содержащих вирусов принципиально не отличаются, а если учесть, что и синтез генетического материала у РНК-содержащих вирусов также осуществляется по матричному типу, то относительным является противопоставление митоза и репли­кации всех вирусов. И, тем не менее, различия в способах раз­множения клеток и вирусов настолько существенны, что име­ет смысл делить весь живой мир на вирусы и невирусы.

К вирусам не применимы и многие другие понятия, являю­щиеся «атрибутами» организмов, и, прежде всего такие фун­даментальные понятия, как «особь», «популяция», «вид».

Принято трактовать понятие «вирион» как вирусный инди­видуум, хотя вирион является лишь определенной стадией жиз­ни вируса, и как раз той стадией, на которой вирус не прояв­ляет жизнедеятельности. Поэтому было даже предложено име­новать эту стадию существования вируса вироспорой. Между тем существует несколько групп вирусов, у которых геном не только фрагментарен (это имеет место и у клеток эукариотов, геном которых дискретен и существует в виде суммы хро­мосом), но и разные его фрагменты разобщены и находятся в различных частицах. Вирус проявляет инфекционные свой­ства лишь при попадании полного набора разноименных час­тиц, число которых у вирусов растений 2—4, а у некоторых вирусов насекомых до 28. Что же представляет собой вирус­ный индивидуум в этих случаях, когда даже понятие «вирион» не может быть применено?

 Переходя к анализу активной жизнедеятельности вируса, которая целиком сводится к его репродукции, мы обнаружива­ем, что место проникшего в клетку вириона занимают либо голая нуклеиновая кислота его (например, у вируса полиомие­лита), либо нуклеопротеидный комплекс (например, у вируса гриппа), либо более сложные субвирионные структуры (например, у реовируса). Затем происходит синтез дочерних молекул вирусного генома. У многих ДНК-содержащих вирусов этот процесс не только сходен с синтезом клеточной ДНК хромо­сом, но и обеспечивается в значительной степени, а иногда почти полностью клеточными ферментами. Причем это имеет место не только при образовании простых и мелких вирусов (паповавирусы, парвовирусы), но и при синтезе сложных виру­сов с большим геномом (герпесвирусы, иридовирусы), у кото­рых некоторая доля синтезов ДНК катализируется собствен­ными ферментами. Образующиеся при этом репликативные интермедиаты вряд ли могут быть охарактеризованы как ви­русные индивидуумы: это матрицы, на которых синтезируются многочисленные копии дочерних геномов вируса. У вирусов с геномом в виде однонитевой РНК они либо информационно бессмысленны, т. е. не кодируют соответствующие вирусспецифические белки (вирусы с позитивной полярностью генома), либо, напротив, содержат гены для вирусных белков, так как вирионная РНК не обладает кодирующими свойствами.

 Наряду с продуктивным циклом некоторые ДНК-содержащие вирусы (умеренные фаги, паповавирусы, вирус гепатита В и др.) могут вступать в интегративное взаимодействие с клеточным геномом, ковалентно встраиваясь в него и, превращаясь в группу клеточных генов, которые передаются клеткам – потомкам (у эукариотов) по законам Менделеева. В этом состоянии интегрированный вирусный геном, обозначаемый как провирус, фактически является группой клеточных генов. Если в провирусе произойдет мутация, делающая невозможным "вырезание" вирусного генома из клеточного, такой дефектный провирус может навсегда стать составной частью генома. Многие данные позволяют заключить, что геномы про- и эукариотов имеют в своем составе интегрированные гены или геномы в прошлом самостоятельных вирусов.

 Существует большая группа РНК-содержащих ретровирусов, у которых на матрице их генома синтезируется комплиментарная ДНК. Она в виде двунитевой ДНК интегриру­ется (ковалентно встраивается) в клеточный геном и в этом виде является матрицей для синтеза дочерних молекул вирионной РНК и мРНК для синтеза вирусных белков. В обоих случаях (интеграбельные ДНК-содержащие вирусы, ретро-вирусы) образующийся такими путями провирус становится, группой клеточных генов.

Эти факты и примеры наглядно иллюстрируют положение о неприменимости понятия индивидуума к вирусам.

Столь же неприменяемым к вирусам является и понятие популяции, так как внутриклеточная стадия репродукции, а тем более интеграционные процессы нацело лишают смысла трак­товку репродуцирующегося вируса как популяции. К этому следует добавить данные о дефектных интерферирующих ча­стицах, «сопровождающих» почти каждую вирусную инфек­цию. Эти частицы представляют собой вирионы с неполным геномом, поэтому они не способны к репродукции. Тем не ме­нее, они играют важную биологическую роль, обеспечивая персистенцию вирусов в инфицированных организмах или в куль­турах тканей. Таким образом, вирусная «популяция» чаше всего представляет собой суммы полноценных вирионов и де­фектных образований, т. е. фактически мертвого материала. Такого рода «популяции», состоящие из живых и мертвых осо­бей, невозможно даже представить в мире организмов. В не­которых случаях сумма дефектных частиц с дефектами в разных участках генома может обеспечить развитие вирусной инфекции (феномен множественной реактивации).

Естественно, в случае, если нет особей, нет популяции, трудно ввести понятие вида. Этот вывод будет подкреплен да­лее соображениями о происхождении и эволюции вирусов. И, тем не менее, эти понятия нашли применение в вирусологии. Мы говорим о разных реально существующих популяциях ви­русов на уровне как инфицированных организмов, так и по­пуляций хозяев вирусов, а современная международно-признанная классификация вирусов основана на выделении ви­дов, родов и даже семейств и применении биноминальной но­менклатуры, которая принята для всех остальных представи­телей органического мира. И это не чистые забавы, а теоре­тически обоснованные и практически полезные методические подходы. К объяснению этих парадоксов мы еще вернемся.

Если вирусы не организмы, то чем же тогда они являются? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо очертить круг биологических структур, которые можно обозначить как вирусы. Это легко, если речь идет об обычных, общепризнан­ных вирусах, например, о вирусах оспы или фаге MS2*,* не­смотря на то, что первый из них имеет геном — ДНК с моле­кулярной массой до 240·106, а второй — РНК с молекулярной массой около 1,2·106. Различия между этими вирусами, веро­ятно, не менее значимы, чем, скажем, между кишечной палоч­кой и слоном или хотя бы любой клеткой этого животного. Однако мир вирусов еще более богат, если не ограничивать их общепризнанными инфекционными вирусами.

К числу вирусов, несомненно, следует отнести и дефектные вирусы. Дефектными являются многие онкогенные ретровирусы, так как приобретение ими генов, кодирующих онкогены, часто сопровождается делениями остальных генов. В присут­ствии полноценных вирусов-помощников, обычно близких к дефектным биологически, дефектный вирус может либо реплицироваться (если он не имеет дефект гена полимеразы), либо использовать белки вируса-помощника (если он имеет дефек­ты генов внутренних или оболочечных белков). Возможно, ис­пользование и белков биологически отдаленных вирусов: если дефектный, по оболочечным белкам, ретровирус размножать в присутствии вируса везикулярного стоматита, то вирионы бу­дут иметь внешнюю оболочку последнего. Впрочем, для этого даже не надо, чтобы один из вирусов был дефектным: при сме­шанной инфекции многими вирусами образуются вирионы, ге­ном которых заключен в оболочки другого вируса.

В приведенных случаях показана возможность репродук­ции дефектного вируса, полученного из вируса полноценного. Но существует несколько групп вирусов, которые всегда де­фектны по репликации и являются сателлитами полноценных, неродственных им вирусов. Так, аденосателлиты, имеющие собственный геном и собственные белки, реплицируются в при­сутствии вирусов-помощников, которыми могут быть не толь­ко аденовирусы, но и герпесвирусы. Все три группы (дефект­ные вирусы и две группы вирусов-помощников) являются, ДНК-содержащими. Вирус некроза табака имеет вирус-сател­лит, геном которого кодирует собственные белки; оба явля­ются РНК-содержащими вирусами. Сателлитом ДНК-содержащего вируса гепатита является РНК-содержащий дельта-вирус. В присутствии любого гепаднавируса он реплицируется и образует нуклеокапсиды из собственного белка, которые покрываются внешней оболочкой соответствующего гепадна­вируса. Во всех этих примерах неспособность реплицироваться является свойством геномов дефектных вирусов, и эта функ­ция обеспечивается вирусами-помощниками. Это своеобразный паразитизм вирусов на вирусах. Здесь же отметим, что де­фектные по репликации сателлиты являются наиболее мелки­ми вирусами. Так, геном дельта-вируса имеет молекулярную массу около 0,5·106 и на одном единственном его гене закоди­рован единственный капсидный белок.

С сателлитами «сближаются» плазмиды, или, как раньше их называли, эписомы, экстрахромосомные факторы наслед­ственности. Это относительно небольшие, обычно с молеку­лярной массой менее 107, циркулярные, реже линейные, молекулы ДНК, которые часто обнаруживаются в бактериаль­ных клетках. Они выполняют разные функции соответственно имеющимся на них генам: токсины, убивающие насекомых; гены, обусловливающие опухолевые разрастания у растений; ферменты, разрушающие или модифицирующие антибиотики; фактор фертильности — фактически индуцирующий половой процесс у бактерий — обмен генами между хромосомами двух бактерий. У дрожжей обнаружены киллеры (двунитевая РНК), на которых «закодированы» токсины, убивающие дрожжевые клетки, не носящие в себе киллеров. От вирусов, в том числе дефектных, и сателлитов плазмиды имеют два главных отли­чия: их гены не кодируют синтез белков, в которые упакованы нуклеиновые кислоты, и репликация их обеспечивается клет­кой. Плазмиды обычно находятся в свободном виде в цито­плазме, но могут быть интегрированы в геном клетки-носите­ля, последняя может и освобождаться от них. Между плазмидами и обычными вирусами нет резких границ. Так, некоторые плазмиды явно являются производными фагов, утратив боль­шую часть их генов и сохранив лишь некоторые из них. Ряд вирусов, например, вирус папилломы коров, может длительно персистировать в виде плазмид — голых молекул ДНК. В виде плазмид с полным или частично делетированным геномом мо­гут персистировать вирусы герпеса. С развитием генной инженерии стали возможными искусственное получение плазмид из вирусной ДНК, встройка в плазмиды чужеродных генов и даже искусственное конструирование плазмид из фрагментов клеточной ДНК.

К вирусам примыкают вироиды — возбудители инфекцион­ных болезней растений. Они не имеют существенных отличии от обычных вирусных болезней, но вызываются своеобразными структурами — небольшими (молекулярная масса 120000— 160000) циркулярными суперспирализированными молекула­ми РНК. Во всем остальном это типичные вирусные болезни с определенными проявлениями, инфекционностью при меха­нической передаче, размножением вироидов в зараженных клетках.

Наконец, с вирусными инфекциями имеют сходство болез­ни животных (овцы, козы) и человека (болезнь куру, болезнь, Крейтцфельда — Якоба), выражающиеся в развитии спонги-формных энцефалопатий. Предполагают, что эти болезни являются результатами выхода из-под контроля генов, кодирую­щих белки, которые являются и их продуктами, и их деренрессорами, и причиной характерных поражений нервных клеток.

Что же объединяет классические вирусы, дефектные, виру­сы и сателлиты, плазмиды и вироиды, прионы (так обозна­чают возбудителей спонгиформных энцефалопатий)? Их объ­единяет то, что все они являются автономными генетическими структурами, способными функционировать только в клетках, с разной степенью зависимости от клеточных систем синтеза нуклеиновых кислот и полной зависимостью от клеточных белоксинтезирующих и энергетических систем, подвергающихся самостоятельной эволюции. Если рассматривать вирусы в пла­не паразитологии, то их паразитирование следует признать не только внутриклеточным (как это имеет место у риккетсий и хламидий), а паразитизмом генетическим, так как взаимодей­ствие вируса с клеткой является, прежде всего, взаимодействи­ем двух геномов — вирусного и клеточного. Однако такое тол­кование роли вирусов слишком узко и, как мы постараемся показать далее, не отражает их роли в эволюции органическо­го мира. Но прежде чем обсуждать этот вопрос, целесообраз­но рассмотреть существующие взгляды на возможное проис­хождение вирусов. По этому вопросу были выдвинуты три ос­новные гипотезы.

Согласно первой из них, вирусы являются потомками бак­терий или других одноклеточных организмов, претерпевших дегенеративную эволюцию. Согласно второй, вирусы являются потомками древних, доклеточных, форм жизни, перешедших к паразитическому способу существования. Согласно третьей, вирусы являются дериватами клеточных генетических структур, ставших относительно автономными, но сохранившим зависимость от клеток.

Возможность дегенеративной эволюции была неоднократно установлена и доказана, и, пожалуй, наиболее ярким примером ее может служить происхождение некоторых клеточных органелл эукариотов от симбиотических бактерий. В настоящее время на основании изучения гомологии нуклеиновых кислот можно считать установленным, что хлоропласты простейших и растений происходят от предков нынешних сине-зеленых бактерий, а митохондрии – от предков пурпурных бактерий. Обсуждается так же возможность происхождения центриолей от прокариотических симбионов. Поэтому такая возможность не исключена и для происхождения вирусов, особенно таких крупных, сложных и автономных, каким является вирус оспы.

Все же мир вирусов слишком разнообразен, чтобы при­знать возможность столь глубокой дегенеративной эволюции для большинства его представителей, от вирусов оспы, герпе­са и иридовирусов до аденосателлитов, от реовирусов до са­теллитов вируса некроза табака или РНК-содержащего дель­та-вируса — сателлита вируса гепатита *В,* не говоря уж о та­ких автономных генетических структурах, как плазмиды или вироиды. Разнообразие генетического материала у вирусов является одним из аргументов в пользу происхождения виру­сов от доклеточных форм. Действительно, генетический мате­риал вирусов «исчерпывает» все его возможные формы: одно- и двунитевые РНК и ДНК, их линейные, циркулярные и фраг­ментарные виды. Природа как - бы испробовала на вирусах все возможные варианты генетического материала, прежде чем окончательно остановила свой выбор на канонических его формах —двунитевой ДНК как хранителе генетической ин­формации и однонитевой РНК как ее передатчике. И все же разнообразие генетического материала у вирусов скорее сви­детельствует о полифилетическом происхождении вирусов, не­жели о сохранении предковых доклеточных форм, геном которых эволюционировал по маловероятному пути от РНК к ДНК, от однонитевых форм к двунитевым и т. п.

Третья гипотеза 20—30 лет казалась маловероятной и даже получила ироническое название гипотезы взбесившихся ге­нов. Однако накопленные факты дают все новые и новые аргу­менты в пользу этой гипотезы. Ряд этих фактов будет обсуж­ден в специальной части книги. Здесь же отметим, что именно эта гипотеза легко объясняет не только вполне очевидное полифилетическое происхождение вирусов, но и общность столь разнообразных структур, какими являются полноценные и де­фектные вирусы, сателлиты и плазмиды и даже прионы. Из этой концепции также вытекает, что образование вирусов не явилось единовременным событием, а происходило много­кратно и продолжает происходить в настоящее время. Уже в далёкие времена, когда начали формироваться клеточные фор­мы, наряду и вместе с ними сохранились и развивались не­клеточные формы, представленные вирусами — автономными, но клеточно-зависимыми генетическими структурами. Ныне существующие вирусы являются продуктами эволюции, как древнейших их предков, так и недавно возникших автономных генетических структур. Вероятно, хвостатые фаги служат при­мером первых, в то время как R-плазмиды — примером вторых.

Основным положением эволюционной теории Ч. Дарвина является признание борьбы за существование и естественного отбора как движущих сил эволюционного процесса. Открытия Г. Менделя и последующее развитие генетики дополнили ос­новные положения эволюционной теории учением о наслед­ственной изменчивости, имеющей случайный, стохастический, характер, в частности о мутациях и рекомбинациях, которые являются «материалом» для естественного отбора. Последую­щее развитие молекулярной генетики материализировало по­нятие гена и химических основ мутаций и рекомбинаций, включая точечные мутации, вставки, делеции, перестройку и т. п. Однако справедливо отмечалось, что молекулярная ге­нетика хорошо объясняла лишь процессы микроэволюции преимущественно в пределах мира и плохо объясняла про­цессы макроэволюции — образование крупных таксономичес­ких групп, являющихся основой прогрессивной эволюции.

Для объяснения молекулярных основ этих процессов, а так­же реальных темпов эволюции была предложена теория дупликации генов и геномов [Ohno C., 1970]. Эта концепция со­ответствует наблюдаемым фактам и хорошо объясняет эво­люцию органического мира на Земле, в частности, появление позвоночных (хордовых) и их дальнейшую эволюцию от при­митивных бесчерепных до человека. Поэтому эта концепция быстро получила признание среди биологов, изучающих моле­кулярные основы эволюции.

Наряду с этим накопилось значительное число фактов, сви­детельствующих о существовании в природе в широких мас­штабах обмена готовыми блоками генетической информации, в том числе у представителей разных, эволюционно далеких вирусов. В результате такого обмена могут быстро и скачко­образно изменяться наследственные свойства путем встраива­ния чужеродных генов (заимствование генной функции). Но­вые генетические качества могут возникнуть также благода­ря неожиданному сочетанию собственных и интегрированных генов (возникновение новой функции). Наконец, простое уве­личение генома за счет неработающих генов открывает воз­можность эволюции последних (образование новых генов).

Особая роль в обеспечении этих процессов принадлежит вирусам — автономным генетическим структурам, включающим как конвенционные вирусы, так и плазмиды. Эта мысль была вы­сказана в общих чертах [Anderson N., 1970], а затем развита более подробно [Жданов В. М., Тихоненко Т. И., 1974].

Основной идеей этой концепции является не только призна­ние вирусов внутриклеточными (генетическими) паразитами, но и квалификация их как важных факторов эволюции орга­нического мира, причем не только на ранних (умеренные фаги, плазмиды), но и на поздних (ретровирусы) стадиях эво­люции. Участие в ней вирусов позволяет объяснить некоторые факты обнаружения одинаковых генов у эволюционно дале­ких друг от друга таксономических групп. Образно выражаясь, вирусы являются распространителями передового опыта в био­сфере.

Антигенная изменчивость вируса гриппа и аспекты ее изучения.

Решение получения эффективных аттенуированных вариантов вируса грипп тормозится из-за уникальной пластичности и изменчивости его антигенных свойств. Почти ежегодные эпидемии гриппа через разные интервалы принимают глобальный характер. В последние годы инфектом, вызывающим пандемии, является вирус гриппа А. Анализ антигенных сдвигов внутри каждого из трех его типов показывают, что изменение антигенного состава штаммов вирусов типа АО к типу А происходило постепенно, а переход от типа А1 к А2 бал резким.

После того как в 1957 г было зафиксировано, что в природе появился новый серологический тип А2, он некоторое время казался стабильным, хотя небольшие изменения были. Но уже в 1964 г они стали значительными, а после эпидемии в Гонконге вирусы отличались на столько резко, что возникло предположение о возникновении нового антигенного типа А. В процессе эволюции вируса изменялись не только антигенные свойства поверхностных белков, но и другие признаки. У штамма вируса гриппа, выделенного во время эпидемии 1971-1972 г., в отличие от циркулировавших ранее штаммов значительно повысилась репродуцирующая и нейраминидазная активность, резко возросла термостабильность вирусов и появилась способность регулярно вызывать вирусемию у мышей (Закстельская и др., 1969; Соколов, Подчерняева, 1975).

Если раньше вирусы типа В отличались относительной стабильностью, то с 1967 г. наблюдается его непрерывное изменение (Seihachiro, Mitsuo, 1974). В апреле – мае 1974 г. были выделены новые штаммы вируса гриппа, из них В/Гонконг 15/72 рассматриваются как новый вариант, а другие – как промежуточные между старыми и новыми штаммами, что позволяет пересмотреть данные об антигенной стабильности вируса гриппа В и предположить появление нового серотипа.

Таким образом, вырисовывается картина значительных антигенных изменений внутри типов А и В. Это, естественно, привлекает пристальное внимание ученых, занимающихся проблемой гриппа. Поскольку даже наличие напряженного иммунитета населения не может стать причиной столь крупных антигенных изменений вируса гриппа, была выдвинута гипотеза о периодичности возникающих рекомбинаций между вирусами гриппа человека и животных, а также между вирусами человека и птиц. При разработке этой гипотезы выяснилось, что гриппом в естественных условиях болеют свиньи, лошади, индейки, цыплята, утки, крачки, и список этот продолжает пополняться. В сыворотке крови у них имеются антитела к вирусам гриппа человека. Это неудивительно, так как фрагментарность генома вируса гриппа обуславливается возможность не только внутривидовой, но межвидовой рекомбинации.

Препаративное разделение нейраминидазы и гемагглютинина открывает перспективы углубленного анализа взаимосвязи между отдельными признаками. Некоторые исследователи (Webster a. o., 1973; Горев и др., 1974) отмечают, что вирус - рекомбинант одновременно с гемагглютинином приобретает вирулентности. Имеется набор рекомбинантов, с заданными гемагглютинином и нейраминидазой.

В настоящее время многие вирусологические лаборатории мира изучают эпизоотии гриппа и анализируют антигенные связи с гриппом человека. Работы в этом направлении координируются и стимулируются ВОЗ. Сложность указанной проблемы диктует необходимость неоднозначного подхода к ее решению. Параллельные поиски других подходов к этому вопросу не следует рассматривать как альтернативные.

В 40-50 годах было экспериментально доказано возникновение антигенных вариантов при пассировании вируса в организме иммунизированных животных (Archetti, Horsfoll, 1960). Эти изменения были довольно стойкими, вирусы сохраняли свою новую антигенную специфичность в серийных пассажах in ovo и в отсутствии иммуносыворотки. Более того, длительные пассажи вируса гриппа через организмы неиммунезированных здоровых животных меняют его биологические свойства. Например, K. Paucker (1960) в процессе пассажей штамма PR8 длительно получал вирус, антигенно отличный от исходного и не похожий на другие типы вируса гриппа. Автор полагает, что между 103 и 107 пассажами образовался мутант, заменивший впоследствии исходный вирус. Аналогичные данные приводят K. Zgozelska и др. (1973).

 Здесь мы видим проявление основного закона развития любой популяции, в том числе и вирусной, − генофонд популяции со временем меняется: с одной стороны, он обедняется в результате вымирания организмов, заключающих отдельные гены, а с другой − обогащается благодаря мутациям, дающим начало новым генам.

 Работы S. Fazekas de Sent Groth, C. Hannoun (1973) по селекции спонтанных антигенных мутантов вируса гриппа А под "иммунопрессом" (т. е. в присутствии иммуносыворотки) позволили воспроизвести иерархический порядок вирусов внутри каждого типа. Причем во всех своих выводах он основывался на показателях перекрестной РЗГА. В опытах по отбору поздних мутантов, полученных с помощью антител, ему удалось воспроизвести естественный процесс селекции эпидемических штаммов. Он же предложил простую модель взаимодействия антитела с антигеном. Автор представил антигенную зону белковой оболочки вируса в виде небольшого числа аминокислотных белковых цепей, выступающих за поверхность вируса. Схематично это имеет вид вилки с зубьями разной длины и ширины, а соответствующие антитела представляют собой полости, комплиментарные по отношению к некоторым или ко всем зубьям. Таким образом, контакт антисыворотки с родственным антигеном приводит к элиминации гомологичных антигенов, и в популяции остаются антигены, имеющие некомплементарные участки, т. е. мутанты.

 Эта схема представляет логическое развитие основных положений иммунологии, сложившихся в 40-х годах, о взаимодействии антигена и антитела и теории биосинтеза антител. Согласно этим работам, активная группа антител обладает конфигурацией, дополнительной к конфигурации детерминирующей группы антигена. Предполагалось, что эти группы относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному отражению. K. Landsteiner (1946) были поставлены опыты с искусственным антигеном, полученным комплексированием молекул белка с различными низкомолекулярными соединениями, которые показали, что специфичность этого антигена может определяться лишь небольшой группой, присоединенной к белку. Антитела "не узнают" антиген, если он отличается только положением метильной группы в ароматическом ядре от того, которым было стимулировано образование этих антител, или пространственным положением гидроксила (Бойд 1969).

 Таким образом, возвращаясь к вопросу антигенной изменчивости вируса, можно констатировать селекционную роль антител в этом процессе. Как возникают мутантные частицы в вирусной популяции – это один из вопросов, на который необходимо ответить для понимания эволюции вирусов гриппа.

 Любая вирусная популяция содержит спонтанные мутанты, возникшие в результате действия внешних или внутренних факторов. В зависимости от приобретенных свойств мутант может иметь преимущество в размножении и преобладать в популяции. В некоторых случаях можно уловить тот фактор, который сыграл решающую роль в возникновении мутанта. Наибольший интерес для исследователей, занимающихся проблемой гриппа, представляет пандемия 1918 г., поскольку вирус ее был чрезвычайно патогенным для человека. Ретроспективный анализ этого вируса наводит некоторых исследователей на предположение, что пандемия была вызвана вирусом гриппа свиней, выделенным в 1930 г. так как штаммы имеют антигены, родственные антигенам вирусов свиней. Согласно другой точки зрения, повышение активности вируса вызвано появлением мутантных частиц под действием иприта, который применялся во время Первой Мировой войны, т. е. перед пандемической волной гриппа (Блашкович 1966). Действительно, иприт – чрезвычайно сильный биологически активный химический агент. Его мутагенная активность впервые была показана C. Auerbach и T. M. Robson (1946). Тогда же было выяснено, что иприт оказывает прямое мутагенное действие на хромосомы. Позднее было установлено, что иприт способен вызывать мутации у вирусов и бактерий. Следовательно, возможная его роль как мутагенного агента не исключена, если принять во внимание, что химические и физические факторы могут вызывать генетические изменения биологических объектов всех ступеней развития и вирусы, по-видимому, не составляют исключения.

 К числу факторов, которые в естественных условиях могут являться мутагенами, относятся фармакологические препараты. Имеются работы, в которых анализируется связь тератогенной активности и химической структуры молекул лекарственных веществ; у микроорганизмов наблюдается аналогичное явление повсеместного возникновения лекарственно устойчивых мутантных форм. В разгар заболевания гриппом, когда происходит репродукция вируса в организме, больные принимают лекарства, представляющие собой синтетические химические соединения.

 Известно, что противовирусные агенты достаточно эффективны только в том случае, если они способны избирательно подавлять синтез нуклеиновых кислот, т. е. соприкасаются непосредственно с генетическим аппаратом. По-видимому, в силу особенностей генома вируса гриппа грань между чисто противовирусным и мутагенным воздействием химических соединений легко переходима.

 Наши эксперименты по изучению влияния химических соединений на антигенную специфичность вирусов гриппа, относящихся к серотипу АО, показали, что некоторые соединения из класса супермутагенов, могут вызвать изменения, не выходящие за пределы гомологичного серотипа. В частности, два первых представителя нитрозоалкилмочевин индуцировали мутации по этому признаку (Чуланова, 1968; Ахматуллина и др. 1974). Мы пользовались предложенной нами модификацией РЗГА, которая позволяла устанавливать коэффициент Ап и, основываясь на нем, определять степень различия в антигенной специфичности дикого и мутантных вирусов.

 Эксперименты с большим набором химических соединений выявили среди них другой агент – 1,4-бис-диазоацетилбутан, активный в мутации по признаку антигенной специфичности. Мы использовали также метод иммунпресса, после воздействия мутагеном вирус пассировали в присутствии гомологичной сыворотки. Неизмененные вирусные частицы нейтрализовывали комплиментарными антителами, а для индуцированных мутантов создавали селективные условия. Полученные антигенные мутанты были изучены в перекрестной РЗГА с сывороткой к дикому и мутантному вирусу и в реакции преципитации и свидетельствовали о значительных антигенных сдвигах.

 Таким образом, дальнейшее экспериментальное изучение индуцированных мутантов с применением большого набора химических соединений позволит внести сведения в изучаемую проблему.

**Грипп. Лечение и профилактика.**

 Грипп – острое инфекционное заболевание верхних дыхательных путей. Сам по себе опасный, грипп усугубляет течений других хронических заболеваний и вызывает серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудестой и центральной нервной систем, органов пищеварения, почек, и др. Наиболее опасен грипп для детей и людей преклонного возраста. Быстрота распространения гриппа, тяжесть заболевания, частота осложнений, иногда смертельный исход,- все это делает профилактику его особенно важной. Люди, занимающиеся спортом, гимнастикой, значительно реже подвергаются воздействиям вируса гриппа. Известно несколько разновидностей вируса гриппа – А, В, С, и др.; под воздействием факторов внешней среды их число может увеличится. В связи с тем, что иммунитет при гриппе кратковременный и специфичный, возможно неоднократное заболевание в один сезон. По статистическим данным, ежегодно болеют гриппом в среднем 20-35% населения.

 Источником инфекции является больной человек; больные легкой формой как распространители вируса, наиболее опасны, так как своевременно не изолируются – ходят на работу, пользуются городским транспортом, посещают зрелищные места.

 Инфекция передается от больного к здоровому воздушно-капельным путем при разговоре, чихании, кашле или через предметы домашнего обихода.

 Скрытый период при гриппе длится от 1 – 12 часов до 3 суток. Заболевание начинается остро: резкое повышение температуры до 38-400, озноб, головная боль, боли в костях и мышцах, общая разбитость; возникают боли и першение в горле, расстройство вкуса и обоняния; через 12-24 часа появляются выделения из носа.

 Температура держится 1-3 суток, иногда до 6-7 суток. Как правило к концу первой недели температура нормализуется. При правильном лечении и уходе выздоровление наступает через 7-9 дней.

 При подозрении на грипп заболевшего следует изолировать и уложить в постель. Это надо сделать до прихода врача. Учитывая, возбудители гриппа очень неустойчивы во внешней среде и легко разрушаются под воздействием кислорода и дезинфицирующих средств, комнату необходимо регулярно проветривать. Не реже одного раза в день проводить влажную уборку помещения с использованием хлорной извести, формалина, соды, хлорамина, хозяйственного мыла.

 Больной должен иметь индивидуальную посуду. Столовую и чайную посуду больного надо мыть кипятком с питьевой содой или обрабатывать 5%-ым раствором хлорамина. Обязательна систематическая дезинфекция нательного и постельного белья больного путем кипячения в мыльном растворе.

 Все лекарственный препараты, назначенные врачом, следует хранить в специально отведенном месте. Помимо лекарственных препаратов, во всех периодах заболевания целесообразно обильное питье: чай с медом или лимоном, клюквенный морс, теплое молоко, фруктовые и овощные соки. Пища должна быть калорийной. Необходимо строго соблюдать указания врача. Самолечение недопустимо. Лекарства без назначения врача принимать нельзя. Особенно следует предостеречь в отношении антибиотиков и сульфаномидов – на вирус гриппа они не действуют, а при самовольном приеме, и неточных дозировках могут давать аллергические реакции. А вот чем можно воспользоваться безболезненно, так это ножные ванны, горчичники, лук, чеснок. Выделяясь через легкие, эфирные масла, содержащиеся в луке и чесноке, увеличивают отделение слизи и тем самым способствуют более легкому отхаркиванию при заболевании органов дыхания.

 Здравоохранение располагает и рядом специфических антигрипозных средств, к числу которых относится в первую очередь живая вакцина и специальная сыворотка, Содержащие защитные белки. Внедрены в практику препараты – интерферон, оксолиновая мазь.

 Закаливание, рациональное питание, свежий воздух, своевременное лечение хронических заболеваний помогут вам в профилактике простудных заболеваний, в частности, гриппа.