

А.Ф. Фролов, В.І. Задорожна

ВІРУСИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ГЕНОФОНД ПОПУЛЯЦІЇ ЛЮДИНИ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Розглянуто еволюцію мікроорганізмів та їх здатність адаптуватися до мінливих умов довкілля. Інфекційний та епідемічний процеси трактується з позиції молекулярно-генетичних механізмів, що послужило основою формування нового напрямку у загальній епідеміології інфекційних хвороб – молекулярної епідеміології.

Ключові слова: еволюція, молекулярно-генетичні механізми, мікроорганізми, молекулярна епідеміологія.

Взаємовідносини первинних збудників інфекції та комплементарних до них утворень почали, мабуть, формуватись ще задовго до появи на Планеті високоорганізованих структур живої матерії (рослин, земноводних, птахів, тварин, ссавців, у тому числі людини).

Вже на перших кроках становлення життя на Землі (ядерний, молекулярний, пребіотичний та біологічний етапи), а це мільйони та мільярди років тому, виникнення у глибинах Первинного океану під впливом високих температур, електричних розрядів, тиску, випромінювання (ультрафіолетове, озонове, космічне, сонячне, геомагнітне) з молекул вуглецю, водню, азоту, кисню та інших хімічних елементів моно- та олігомерів (поліпептиди, амінокислоти, нуклеїнові кислоти), здатних до мультиплікації, еволюційно необхідними виявилися молекули, провідною функцією яких стала передача спадкових ознак між первинними біотичними утвореннями [1-4].

У світлі сучасних уявлень це були аналоги рибонуклеїнових кислот (РНК), які виявилися стійкішими до дії біосферних факторів, порівняно з дезоксирибонуклеїновими кислотами (ДНК), а також здатними до виконання регуляторних функцій як на рівні цих утворень, так і на рівні популяцій вірусів, бактерій, рослин, тварин, людини. З появою РНК стає можливим утворення первинних нуклеопротейінових комплексів шляхом інтеграції їх складових частин – РНК і протеїнів. Так виникли складні системи, здатні до саморегуляції власних функцій та еволюційного розвитку.

Їх нуклеїнові кислоти відігравали роль не лише статичних структурних компонентів, але й збереження і передачі спадкової інформації [5].

Звичайно, що її поширення не завжди мало позитивний характер для адаптації первинних структур до навколишнього середовища та еволюції їх до рівня біологічного виду. Не виключено, що частіше все було навпаки. Засвоєння екзогенної інформації могло призводити до порушення функцій нуклеопротейінового комплексу, виникнення своєрідного «інфекційного процесу – хвороби» [6].

Можна вважати, що вже тоді, на рівні популяцій первинних структур, відбувалася передача патогенних для них властивостей за участі молекулярних комплексів і рибонуклеїнових кислот. Власно кажучи, це були перші етапи формування у біосфері об'єкту та закономірностей молекулярної епідеміології, яка на сучасному етапі розвитку епідеміології інфекційних хвороб набуває базисного провідного значення для останньої [7].

Більше того, виникнення та існування молекулярної епідеміології як складової частини епідеміології, безперечно свідчить про пріоритетність цієї науки у вивченні та визначенні загальнофілософських принципів і методології взаємовідносин між біотичними компонентами Біосфери. Значно пізніше, коли вже з'явилися клітинні та високоорганізовані форми живої матерії і серед них – людини, молекулярну епідеміологію «сховали» в еволюційних, екологічних та інших нашаруваннях епідемічного процесу, хоча вона завжди була наріжним каменем функціонування його «прихованої» стадії.

Еволюційний погляд на проблему паразитизму сприяє висновку, що основи взаємодії збудників інфекції, зокрема пріонів, вірусів та їх попередників у біосфері, вже з самого початку базувалися на молекулярно-генетичних засадах. Це значною мірою стосувалося передачі інфекційного агенту, який вже тоді був здатний виконувати роль мутагену, що було важливим і навіть необхідним для

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

подальшого розвитку первинних структур життя. За цих умов обґрунтованим є припущення, що попередники вірусів та й самі віруси не є «уламками» чи деградантними формами бактерій, а особлива безклітинна форма живої матерії, яка випередила появу бактерій та інших мікроорганізмів і в подальшому розвитку сформувала царину «Вірусів». Її представники набули специфічних структурно-функціональних ознак як стосовно власних якостей, так і характеру взаємодії з Біосферою та її компонентами, зокрема людиною. Суттєвих змін набула стадія відтворення (репродукція) вірусу, що вимагає участі компетентного організму, його молекулярно-генетичних, зокрема спадкових структур. Виявилось, що без них не можливе виникнення та розвиток інфекційного процесу, утворення інфекційно-активної форми вірусу, початок і розвиток епідемічного процесу.

Таким чином, первинною стадією у відносинах біотичних структур є участь їх молекулярно-генетичних блоків, діяльність яких у подальшому увійшла до підвалин інфекційного та епідемічного процесів.

Якщо відносно інфекційного процесу провідна роль спадкових механізмів у більшості патологів сумніву не викликає і не викликала, то значно складнішим, а нерідко й негативним, було сприйняття цього положення епідеміологами та гігієністами. Для цього були і ще залишаються суб'єктивні та об'єктивні причини.

Передусім, біологічні механізми епідемічного процесу, які визначають його «приховану» стадію та забезпечують безперервність перебігу, найбільш активно та суттєво реалізуються у між-епідемічний, «спокійний» період, коли увага суспільства, його державних і наукових органів до поширення конкретної інфекції послаблена. У цих випадках згадуються слова Л.В. Громашевського: «В этой области приходится слышать высказывания вроде того, что нас судьба микроба не интересует, нам нужно чтобы люди не болели» [8]. Зрозуміло, що це наша провідна турбота та головна мета, «щоб люди не хворіли», але без вивчення збудника, визначення його ролі у виникненні захворювання чи епідемії прогнозувати їх появу та розвиток, а також застосування превентивних заходів неможливо.

По-друге. Прогностичне значення молекулярно-генетичного аналізу результатів дослідження взаємодії системи паразита і хазяїна у «прихованому» періоді епідемічного процесу вимагає відповідного рівня розвитку суміжних з епідеміологією

наук – вірусології, генетики, загальної біології, інфектології та інших, що досягло необхідного рівня лише за останні десятиріччя.

По-третє. Ефективне використання у практиці результатів молекулярно-генетичних досліджень нерозривно пов'язане з наявністю висококваліфікованих, широко мислячих спеціалістів, лікарів-епідеміологів, які бажають і вміють застосовувати дані суміжних наук для визначення стратегічних і вирішення конкретних завдань епідеміології і інфекційних хвороб у конкретному регіоні й часі.

Потреба в таких фахівцях дедалі більше зростає, що зумовлено поширенням інфекційних хвороб, їх негативним впливом на демографічні показники у світі в цілому та в Україні зокрема. Серед чинників цього ВООЗ вказує на ріст народонаселення до 6 млрд осіб, порівнюючи із 2 млрд на початку ХХ сторіччя, зміну соціального й економічного ладу у низці Європейських країн, Африці, Південно-Східній Азії, військові конфлікти, масову міграцію населення та ін. Все це порушує життєзабезпечення населення багатьох держав, функціонування систем охорони здоров'я та спільних з нею соціальних структур, зрештою сприяє виникненню та поширенню інфекційних хвороб [9].

Але інфекції продовжують реєструватись і у більшості країн Європи, США, Австралії та інших зі стабільним соціальним устроєм та економікою. При цьому, як правило, немає широкомасштабних спалахів епідемій, проте поряд з поодинокими малосимптомними спорадичними випадками інфекційних захворювань у популяції людини спостерігається активна циркуляція їх збудників. Це свідчить про наявність «прихованого» епідемічного процесу, перебіг якого за несприятливих умов може «вибухнути» спалахом чи навіть епідемією маніфестної форми інфекції (грип, у тому числі «пташиний», кір, СНІД та ін.).

Ці факти свідчать про те, що не все у взаємовідносинах паразита та чутливого організму може пояснюватись дією тільки соціального фактору.

Безперечно значення його визначне і з ним пов'язані стан екології Планети, забезпечення життєдіяльності населення, фінансування охорони здоров'я та науки, підготовка кадрів і т. ін. Проте дія соціальних факторів завжди опосередкована, а її ефективність тим вища, чим більш цілеспрямована дія суспільства на біологічні фактори паразитарної системи.

Ще у 20-х роках минулого століття Ш. Ніколь у монографії «Інапарантні інфекції» [10] підкреслю-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вав, що лише гострими клінічними формами не вичерпуються прояви інфекційного процесу в організмі людини. Невдовзі були описані хронічні, латентні та безсимптомні (інапарантні) їх форми, а згодом і ознаки здатності вірусів та деяких бактерій до мутагенної та тератогенної дії на ембріон, плід і новонародженого. Визначилось те, що було закладено ще на рівні первинних генетичних структур і, постійно вдосконалюючись, еволюціонувало у специфічні процеси взаємодії геномів мікро- та макроорганізмів.

Одним з проявів цього можна вважати дію мікроорганізмів, перш за все вірусів, на генофонд популяції сучасної людини.

Згідно з даними медичних генетиків, кількість вроджених вад та аномалій розвитку в окремих європейських країнах в 1956 р. становила 4,0 %, а в 1980 – вже 10,5 %. У 1992 р. кожна друга дитина, яка народилася на Планеті, виявилася носієм прихованого генетичного дефекту різного ступеня [11, 12].

В Україні 90-ті роки минулого століття характеризуються виникненням спадкових порушень у 7,9-9,0 % новонароджених, що становили 2,5-3,0 % загальної кількості населення України. В 1997 р. у країні абсолютна кількість уроджених вад розвитку серед дітей 0-14 років досягла 166 390 випадків, серед них вивихи стегна – 27 350 (2,7 %), уроджені аномалії серця та системи кровообігу – 40 783 (4,1 %), гідроцефалія – 4 292 (0,4 %) випадків [13].

Багаторічні спостереження клініцистів різного профілю (від акушер-гінекологів до психіатрів), експериментаторів (генетиків, вірусологів, молекулярних біологів та ін.), епідеміологів і гігієністів накопичили факти щодо безперечної дії вірусів краснухи, цитомегалії, герпесу, паротиту, кору, Коксаки А та В, ЕСНО на генетичні структури статевих і соматичних клітин людини та окремих видів тварин.

Ще у 1968 р. нами, разом з акад. С.М. Гершензоном, був доведений вплив вірусу грипу типу А та його РНК на геном соматичних клітин з підсиленням виявленого мутагенного ефекту при дії цього збудника разом з 3,4-бензпіреном та уретаном [14].

На практиці мутагенні властивості вірусів призводять до безпліддя 5-10 % шлюбів, самовільних абортів (до 26 % усіх вагітностей), мертвонароджень (2-10 випадків на 1 000 новонароджених), народженню у 2-8 % випадків недозрілого плоду, вроджених вад розвитку, маніфестації у постна-

тальному періоді 1,8-9,5 випадків моногенних та у 20 % (на 1 000 народжених) полігенних хвороб у дорослого та дитячого населення [12].

Статистичний аналіз довів, що встановлене збільшення не пояснюється покращенням реєстрації цих форм патології.

Тенденцію до зростання кількості вроджених вад розвитку та впливу вірусів на генофонд населення Планети, що негативно позначається на демографічних показниках, багато дослідників пов'язують з підвищенням «генетичного навантаження на популяцію», що складається з дії на людину мутагенних факторів біосфери, насамперед хімічної, фізичної та біологічної природи (пріони, віруси, деякі бактерії та найпростіші). Особливо значущий їх ефект виявляється в умовах комплексної дії, що в конкретному житті трапляється найчастіше та призводить до ситуації, коли «отсутстви естественного отбора в популяции человека, т.е. естественной элиминации слабых больных делает человека наиболее предрасположенным к развитию патологических процессов и болезней. Не случайно человек является основным носителем болезней при их чрезвычайном разнообразии» [15].

Механізми впливу вірусів на генетичні та соматичні клітини людини, генотип окремих осіб та їх сукупність, тобто генофонд популяції, складні й остаточно ще не вирішені. Складність їх, передусім, пов'язана з характером взаємовідносин людини та системами біосфери, що було підкреслено ще в 1928 р. акад. В.І. Вернадським, який вказував: «Едва ли, однако, возможно в настоящее время так элементарно просто противопоставлять организм среде, т.е. биосфере, как это делалось раньше. Мы знаем, что организм в среде – не случайный гость, но часть ее сложной, закономерной организованности. И частью той же эволюции является его эволюция» [16].

Вплив вірусів на генетичний апарат окремих осіб у популяції, її генофонд є, без сумніву, складовою частиною механізмів еволюції біосфери.

Популяція є елементарною одиницею еволюційного процесу, тоді як генотип окремого організму залишається зі змінами, що набуті ним протягом індивідуального життя, і не більше. Відтворюючи безперервну низку поколінь, популяція зберігає у нащадків негативний вплив мутагенних і тератогенних факторів. Інтенсивність їх проявів здебільшого перевищує адаптаційні можливості індивідуального організму, зрештою відбивається на стабільності генофонду та спадковому

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

потенціалі й здоров'ї популяції, що ставить під загрозу її існування та прогресивну еволюцію.

Велику роль у цьому відіграють процеси безпосереднього та опосередкованого вірусами обміну генетичною інформацією – як у межах виду, так і, особливо, між окремими видами (людина – вірус, тварина – вірус, рослина – вірус, вірус – вірус та ін.). Тобто, крім мутацій та рекомбінацій існує ще один шлях реалізації мутагенних властивостей вірусів – обмін генетичною інформацією у вигляді блоків (фрагментів) гетерологічної вірусної ДНК або утворених ДНК-провірусів. Інтеграція їх з ДНК генеративних або соматичних клітин, що доведено для низки вірусів (гепатит В, герпес-віруси, кір, енцефаліти), створює дуплікацію генів з реалізацією однієї з найважливіших функцій мутантів – утворення фенотипів з новими ознаками [17]. У природних умовах цьому процесу можуть протистояти системи репарації нуклеїнових кислот клітин, проте, як виявилось, віруси здатні знижувати чи навіть зовсім нівелювати їх активність та порушувати перебіг процесів онтогенезу клітин організму до стадії апоптозу [18].

Мутагенні властивості вірусів та їх вплив на генфонд популяції здатні проявлятися на генному, хромосомному та геномному рівнях, а також за участі позахромосомних генетичних структур клітини, зокрема мітохондрій. При цьому близько 80 % мутацій відносять до спорадичних або первинно виниклих, а 20 % – до успадкованих. З останніми пов'язані вроджені вади серця, глухота, сліпота (тріада Крега, чинником якої є вірус краснухи), полікістоз нирок, аплазія кінцівок, хвороба Дауна, ахондроплазія, гемофілія А та В, імунодефіцитні стани – загалом до 100 клінічно маніфестних нозоформ.

Найбільш стабільно у популяції людини зберігаються генні мутації, на які припадає біля 25 спадкових хвороб, що діагностуються, які виникають у межах одного генеалогічного дерева та зберігаються протягом 14-16 (350-400 років) поколінь.

Мутагенні та тератогенні властивості вірусів найбільш ефективно реалізуються в умовах безсимптомної або малосимптомної інфекції, яку супроводжує персистенція збудника в організмі хворої людини.

Під персистенцією (*persistere*, лат. – стійкість) розуміємо еволюційний тип взаємовідносин паразита та хазяїна, що склався, з тривалою циркуляцією збудника в інфікованій системі, що сприяє збереженню його як біологічного виду, а також підтримує безперервність інфекційного та епідемічного процесів [19].

Одним з провідних механізмів розвитку персистентної інфекції є інтеграція вірусного геному до геному імунокомпетентної (чутливої) до нього клітини. Цей процес має універсальний характер і відбувається як за участі ДНК-ових, так і РНК-ових (гепатит С, грип, кір) вірусів [20]. За цих умов посилюється вплив вірусів на хромосомний апарат лімфоцитарних клітин кровеносної системи організму. Збудник герпесу 1-го типу призводить до появи хромосомних і хроматичних розривів [20]; віруси гепатитів В і С, поліомієліту, кору, інфекційного мононуклеозу – до цитогенетичних порушень у структурі геному імунокомпетентних клітин, що проявляється хромосомними абераціями у поодиноких і парних фрагментах [18, 20].

Ми не маємо на меті викладати детально дані щодо механізмів персистенції вірусів, які наведені в ряді монографій [19], але вважаємо за необхідне підкреслити, що феномен персистенції, який сформувався протягом еволюції паразитарних систем, є необхідною складовою частиною інфекційного та епідемічного процесів. Їх перебіг, що відбувається на різних структурно-функціональних рівнях (від молекулярно-генетичного до популяційного), значною мірою обумовлений властивістю вірусів до існування саме у цій персистентній формі.

Ця здатність вірусів, яка виникла у процесі їх еволюції, лежить в основі повільних і хронічних інфекцій, забезпечує їх збудникам можливість уникнути нейтралізуючої дії імунної системи, сприяє виживанню їх у Біосфері як біологічного виду.

Персистенція вірусів та пов'язані з нею патологічні стани характеризуються уповільненою репродукцією збудника, нульовим рівнем реплікації його геному та незначною активністю інфекційного процесу.

Здатність вірусів, бактерій, деяких найпростіших переходити з інфекційно-активної форми життєдіяльності до персистентної, тобто зі зниженими інфекційними, імуногенними та епідемічними потенціями, «фази резервації», є одним з еволюційних механізмів збереження паразиту як біологічного виду, адаптації його до організму і популяції хазяїна, стійкості до дії захисних факторів організму.

Персистенція не є для збудників інфекційних хвороб природним, а тим більше епідеміологічним кутом, замкненим колом, де він перебуває у пасивному стані «вірусоносійства» до природної смерті хазяїна. Під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів може відбуватися його активація з

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

відтворенням інфекційно-активної форми, загостренням перебігу інфекційного процесу [11], появою спорадичних випадків захворювань чи виникненням ендемічних, тобто без заносу ззовні, збудників спалахів чи епідемій.

Серед таких факторів сучасності провідне місце займають екологічні негаразди як антропогенного, так і природного походження, а також психогенні стреси, на які так багате життя нашого сучасника. Немає потреби доводити їх негативний вплив на всі системи організму та насамперед імунної, від стану якої залежать реакції людини на дію доквілля.

Звичайно, що ці процеси, які відбуваються на молекулярно-генетичному рівні, складні та пов'язані не лише з активацією генетичних структур персистентного вірусу, але й з формуванням нових його варіантів внаслідок реалізації процесів рекомбінації або реасортації генів, чому можуть сприяти мікст- чи суперінфекції. Яскравим прикладом цього є молекулярна епідеміологія грипу людини (пандемія 1918-1920 рр. – «іспанка») та свійської птиці («пташиний» грип), при яких тривала персистенція збудників, реасортація їх генів призвели до пандемій з охопленням частини популяції хазяїв і значною летальністю захворілих.

Таким чином, можна констатувати, що ми є свідками та активними учасниками формування нового напрямку у загальній епідеміології інфекційних хвороб – молекулярної епідеміології, що є нагальною потребою у вирішенні проблем підсистем паразита та хазяїна на сучасному етапі їх еволюції.

Прогрес молекулярної епідеміології безпосередньо пов'язаний з успіхами фундаментальних біологічних та медичних наук, вимагає засвоєння їх досягнень, при активній участі фахівців з профілактичної медицини з метою запобігти застереженню Л.В. Громашевського, який писав: «... в современной жизни, предъявляющей здравоохранению громадные и ответственные требования и в сфере противозидемических мероприятий, несмотря на то, что именно в этой области одержаны самые крупные успехи, главную опасность представляет «отставание» от эпидемиологической теории» [4].

Література

1. Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. – М.: Изд-во АН СССР, 1957.
2. Dobry J. Radiation for life // Folia geobotan. et phytolaxonomica. – 1983. – V. 18, N 3. – P. 225-336.
3. Stanley L., Schlesinger J. The atmosphere of the primitive

Earth and the prebiotic synthesis of organic compounds // Adv. Space Res. – 1983. – V. 3, N 9. – P. 47-53.

4. Oro G. Chemical evolution and the origin of life // Ibid. – 1983. – V. 3, N 9. – P. 77-94.

5. Sing U.N. On the origin of a self-organizing system: structural versus functional organization // J. Theoret. Biol. – 1982. – V. 99, N 1. – P. 15-20.

6. Holland J., Spindler K., Horodski F. et al. Rapid evolution of RNA genomes // Science. – 1982. – V. 215. – P. 1577-1585.

7. Фролов А.Ф. Молекулярная эпидемиология – неотъемлемая часть эпидемиологии инфекционных болезней // Журн. АМН України. – 2005. – Т.11, № 3. – С. 555-570.

8. Громашевский Л.В. Избранные труды. – К., 1981. – Т. 2.

9. Заключение ВОЗ о причинах роста заболеваемости инфекциями. – 2003

10. Николь Ш. (цит. по Е. Трапезонцевой) // Журн. микробиол. – 1936. – Т.17, № 1. – С. 3.

11. Дубинин Н.П. Репаративные механизмы клеток и вирусов. – М.: Наука, 1975.

12. Вельтищев Ю.Е., Казанцев И.А. Обмен веществ у детей. – М.: Медицина, 1982.

13. Статистичний звіт МОЗ України. – 1997.

14. Малюта С.С., Фролов А.Ф., Грабко Н.К. Генетический анализ летальных мутаций, индуцированных у дрозофилы вирусом гриппа // Цитология и генетика. – 1972. – № 6. – С. 2-4.

15. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – М.: Медгиз, 1956. – Т. I. – Инфекционные болезни.

16. Вернадский В.И. Эволюция видов и живое вещество. – М.-Л.: Госиздат, 1928. – 183 с.

17. Wuilmart C., Delhaise P., Urbain G. Quelques aspects de familles multigeniques // Rev. Univ. Bruxelles. – 1983. – N 1-2. – P. 47-62.

18. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 113-119.

19. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов. – Винница: Изд-во ВМУ им. Н.И. Пирогова, 1995. – 233 с.

20. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М., 1991. – 256 с.

VIRUSES AND THEIR INFLUENCE UPON GENEFUNCTIONS OF HUMAN POPULATION

A.F. Frolov, V.I. Zadorozhna

SUMMARY. Evolution of microorganisms and their possibility to adopt to changeable environmental conditions has been reviewed. Infectious and epidemic processes are considered from the positions of molecular-genetic mechanisms that served as a basis for formation of new direction in common epidemiology of infectious diseases – molecular epidemiology.

Key words: *evolution, molecular-genetic mechanisms, microorganisms, molecular epidemiology.*