

Міронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В.

ФЕНОМЕН АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОГО ПОСИЛЕННЯ ІНФЕКЦІЇ У ВАКЦИНОВАНИХ І ПЕРЕХВОРИЛИХ

Федеральна державна бюджетна установа «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» МОЗ Російської Федерації, Москва

Суть феномену антитілозалежного посилення інфекції (*antibody-dependent enhancement – ADE*) полягає в посиленні інфекційного процесу у присутності антитіл, специфічних до збудника інфекційної хвороби. *ADE* розвивається в дві стадії: зовнішнє *ADE* (*extrinsic ADE, eADE*) – вірусоспецифічне антитіло, що утворило комплекс з вірусом за допомогою взаємодії його *Fc*-фрагмента з рецептором *Fc* (*FcR*) і/або з рецепторами комплементу на поверхні фагоцитуючих клітин, підсилюють розповсюдження вірусу по фагоцитуючим клітинам, і внутрішнє *ADE* (*intrinsic ADE, iADE*) – комплекси «вірусоспецифічних антитіл», що взаємодіють з фагоцитуючою клітиною через *Fc*-рецептори та рецептори комплементу, запускають сигнальні механізми, блокуючі її антивірусний захист і тим самим сприяють внутрішньоклітинному розмноженню вірусу. Феномен *ADE* розвивається при інфекційних процесах і у відповідь на вакцинацію й введення імуноглобулінів. У раніше вакцинованої людини він може бути пов'язаний з: 1) неповноцінною імунізацією; 2) особливостями взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини. Найбільш вірогідний розвиток *ADE* в осіб, раніше вакцинованих відносно вірусів, збудників інфекційних хвороб, представників родин *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Picornaviridae*, а також збудників туберкульозу. Запропонований алгоритм доклінічних досліджень, що мають на меті виявлення *ADE* і встановлення його природи.

Ключові слова: антитілозалежне посилення інфекції, вірус Марбург, вірус Ебола, флавівірусна інфекція, вірус Денге, імуноглобулін, ВІЛ, арбовіруси, ентеровірус 71, імунний комплекс, геморагічна гарячка, вірус сказу, ретроелементи, вірус кору, вакцини.

В останнє десятиліття в наукових журналах з'явилася велика кількість публікацій про участь імунної системи людини в патогенезі інфекційних хвороб [1-6]. Провалом закінчилися масштабні клінічні випро-

бування ВІЛ-вакцини, що розробляється фармацевтичним гігантом Merck KGaA у повній відповідності із загальноприйнятими уявленнями про роль Т- і В-систем імунітету в блокуванні інфекційних процесів [7, 8]. Ці та інші дані свідчать про наявність величезних прогалин у знаннях про тонкі механізми функціонування імунної системи людини, що не може не позначитися на ефективності імунобіологічних лікарських препаратів (ІЛП) і результативності їх експертизи. Мета роботи – узагальнити наявні в науковій літературі дані стосовно феномену антитілозалежного посилення інфекції у вакцинованих і перехворілих.

Формування типових уявлень про імунітет. Теорія опсонінів, розроблена А.Е. Райтом і С. Дугласом в 1903 р. [9], примирила ворогуючі між собою фагоцитарну (І.І. Мечников) і гуморальну (Р. Кох, П. Ерліх) теорії імунітету і дала поштовх до її подальшого розвитку на основі уявлень про кооперацію клітинно-гуморальних імунних реакцій. У подальші роки були описані й апробовані імунні реакції і тести з фагоцитуючими клітинами і специфічними антитілами, уточнювався механізм їх взаємодії з антигенами. В 1948 р. А. Фагреус довела, що антитіла синтезуються плазмоцитами. Імунологічна роль Т- і В-лімфоцитів встановлена в 1960-х рр., коли було показано, що під впливом антигенів В-клітини перетворюються на плазмоцити, а з недиференційованих Т-клітин виникає декілька субпопуляцій, що синтезують специфічні до антигена антитіла. В 1966 р. відкриті цитокіни Т-лімфоцитів, які зумовлюють кооперацію (взаємодію) імунокомпетентних клітин. Сформульована в 1964 р. Н. Йерне і Ф. Бернетом клонально-селекційна теорія імунітету дала вченим розуміння того, яким чином специфічні антитіла можуть накопичуватися в достатньо високій концентрації, щоб ефективно блокувати інфекційний процес. Подібний же механізм встановлений і при формуванні клоноспецифічних Т-клітин [10].

Типова схема імунної відповіді, що склалася в результаті цих досліджень, виглядає таким чином. Макрофаг поглинає (фагоцитуює) патогенний мікро-

організм (бактерія, вірус), інактивує його і презентує його Т- і В-лімфоцитам. Зважаючи на відмінності рецепторного апарату В-клітини реагують з одними детермінантами, Т-клітини – з іншими. Отримавши інформацію про антиген від антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, що несуть на зовнішній мембрані антигени), Т-хелпери за допомогою імуноцитокінів передають сигнал, що підсилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів певних клонів.¹ В-лімфоцити диференціюються до плазмоцитів, а Т-хелпери перетворюються в Т-кілери (Т-ефектори). Плазмоцити синтезують специфічні антитіла, що беруть участь в імунній відповіді в трьох формах: нейтралізації, опсонізації й активації системи комплементу (гуморальна імунна відповідь); Т-кілери руйнують клітини-мішені при безпосередньому контакті (цитотоксична, або клітинна, імунна відповідь). Після первинного контакту з антигеном залишаються клони Т- і В-клітин пам'яті, що зберігають інформацію про нього багато років. При вторинному попаданні цього антигена в організм людини відбувається стимуляція клонів, і вони починають швидко розмножуватися. В-клітини переходять в плазмоцити, що продукують антитіла потрібної специфічності. Т-клітини забезпечують клітинну форму захисту (субпопуляції цитотоксичних Т-клітин і Т-клітин запалення) і беруть участь у формуванні гуморального імунітету – хелперні Т-клітини [10-12].

Відповідно до цієї схеми, імунітет – це несприятливість. Всі гуморальні та клітинні реакції, що розвиваються у відповідь на введення вакцини або розвиток інфекційного процесу, мають захисний характер.

Феномен антитілозалежного посилення інфекції (*antibody-dependent enhancement, ADE*). Феномен ADE вперше описаний R.A. Hawkes в 1964 р. [13], котрий виявив підвищення продукції різних фла-

вірусів (японського енцефаліту, енцефаліту долини Мюррей і ін.) у клітинах курячого ембріона, які вперше експонуються до вірусів, що знаходяться в середовищі з низьким вмістом специфічних антитіл. Далі він навів докази, що збільшення «виходу» вірусу в подібних експериментах спричинене утворенням комплексу «вірус–антитіло» [14]. Ці дані настільки розходилися із загальноприйнятими уявленнями про захисну роль антитіл в інфекційному процесі, що їх порахували артефактами. Проте в кінці 1960-х і на початку 1970-х рр. вже іншими дослідниками виявлена роль ADE в патогенезі тяжких форм геморагічної гарячки, спричиненої вірусом Денге (*dengue virus, DENV*). Було встановлено, що наявність антитіл в сироватці крові реконвалесцента, що залишилися після легко перенесених випадків гарячки Денге, призводить до тяжкого перебігу хвороби, якщо відбулося повторне зараження DENV іншого серотипу [1, 2].

Систематично феномен ADE вивчається з кінця 1980-х рр. [15]. Суть феномену ADE полягає в посиленні інфекційного процесу у присутності антитіл, специфічних до збудника інфекційної хвороби. ADE розвивається в дві стадії:

зовнішнє ADE (extrinsic ADE, eADE) – вірусоспецифічне антитіло, що утворило комплекс з вірусом, за допомогою взаємодії його Fc-фрагмента² з рецептором Fc (FCR)³ і/або з рецепторами комплементу на поверхні клітин, що фагоцитують, підсилює розповсюдження вірусу по клітинах, що фагоцитують;

внутрішнє ADE (intrinsic ADE, iADE) – комплекси «вірус–специфічне антитіло»⁴, що взаємодіють з фагоцитуючою клітиною через Fc-рецептори і рецептори комплементу, запускають сигнальні механізми, блокуючі її антивірусний захист, і тим самим сприяють внутрішньоклітинному розмноженню вірусу.

¹ Т-хелпери 1 (Th1) – переважно сприяють розвитку клітинної імунної відповіді, активуючи Т-кілери; Т-хелпери 2 (Th2) – активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморальної імунної відповіді.

² Fc-фрагмент Ig (фрагмент імуноглобуліну, що кристалізується, fragment crystallizable region, Fc region) – кінцева частина молекули імуноглобуліну, яка взаємодіє з Fc-рецептором на поверхні клітини і з деякими білками системи комплементу. Друга частина антитіла називається Fab (від англ. *Fragment antigen binding*) і складається з двох варіабельних ділянок, які визначають специфічність мішені, яку зв'язує антитіло. Fc-фрагменти антитіл одного класу консервативні.

³ Fc-рецептори (Fc receptors) є родиною молекул, кожний член якої розпізнає імуноглобулін одного чи кількох родинних ізотипів. Рецептори цього типу входять до складу суперродини імуноглобулінів. Fc-рецептори для імуноглобулінів присутні на поверхні мононуклеарних лейкоцитів, нейтрофілів, нормальних клітин-кілерів, еозинофілів, базофілів й опасистих клітин. Взаємодіючи з Fc-ділянкою імуноглобулінів різних ізотипів, ці рецептори стимулюють, наприклад, фагоцитоз, протипухлинну цитотоксичну активність і дегрануляцію цих клітин.

⁴ Цей процес відрізняється від утворення імунних комплексів, які приводять до розвитку так званих імунокомплексних хвороб (ревматоїдний артрит, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак та ін.), тим, що комплекси «вірусоспецифічне антитіло» не спричиняють прямого пошкодження тканин і органів. Їх патологічна дія проявляється через посилення інфекційного процесу. Більш детально з патогенезом імунокомплексних хвороб можна ознайомитись у монографії Н.А. Константинової [16].

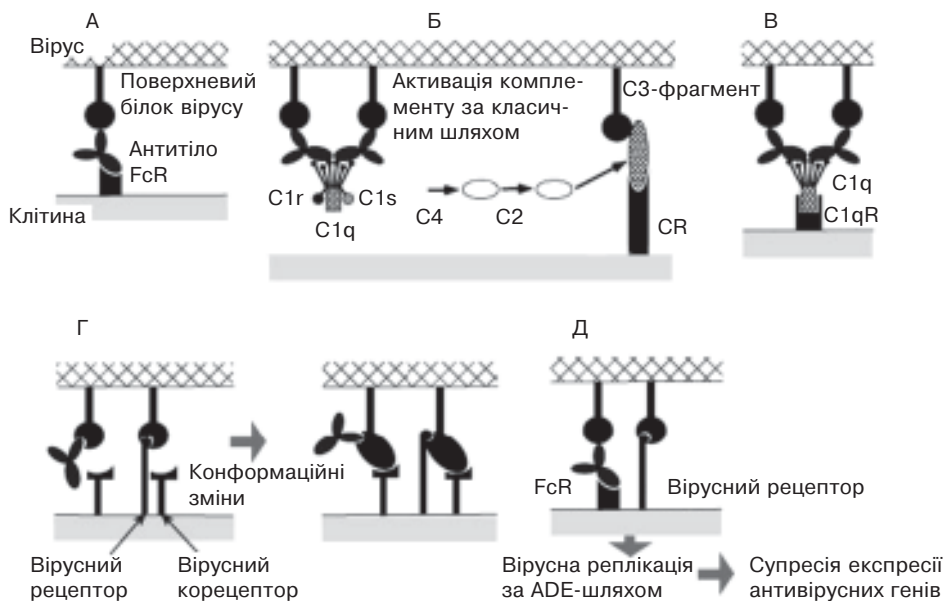
ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

В основному феномен ADE виявляється у відповідь на утворення антитіл ізо типу IgG1 [17]. У людей є три типи рецепторів Fc, які зв'язують IgG: це сіалоглікопротеїни FcγRI, FcγRII і FcγRIII (CD16). FcγRI найбільш представлений на моноцитах/макрофагах людини, і він пов'язує IgG з найбільшою авідністю. Тому йому належить «лідерство» серед інших рецепторів макрофагів у реалізації феномену ADE. ADE, показаний в умовах *in vitro*, не обов'язково відтворюється в умовах *in vivo* [18].

Феномен ADE характерний для інфекційних процесів, що спричинюються вірусами, що мають такі особливості: а) зазвичай вони реплікуються в макрофагах; б) індують продукцію великої кількості антитіл з низькою здатністю до нейтралізації гомологічних вірусів; в) здатні до персистентної інфекції, що характеризується тривалою віремією [19]. Феномен ADE також виявлений при інфекційних процесах, що спричинюються бактерійними патогенами, але вивчений фрагментарно. Наприклад, пороутворювальний токсин золотистого стафілокока – лейкоцидин підсилює свою токсичну дію, якщо в крові людини містяться специфічні до нього антитіла [20]. Такий же ефект викликають моноклональні антитіла до ток-

сину А патогенних кластридій [21]. Є непрямі докази причетності феномену ADE до прогресу туберкульозної інфекції і Ку-гарячки. При аерозольному інфікуванні *M. tuberculosis* мишей 57BL/6, дефіцитних по рецептору FcγRIIb, патологічні зміни у них розвиваються через 30 діб, у інтактних мишей через 20 діб [22]. В умовах *in vitro* показано, що антитіла до *S. burnetii* I фази стимулюють її розмноження в макрофагах ефективніше, ніж антитіла до цього ж мікроорганізму II фази [23, 24].

Можливо, що перший опис ADE залишив Д.К. Заболотний, який спостерігав в 1899 р. у Венчане (Монголія) появу пустульозної форми чуми у хворого з бубонною чумою на п'яту добу після введення протичумної сироватки. Він пояснив це явище приблизно так, як сьогодні тлумачать ADE – антитіла до збудника чуми розповсюдили його по фагоцитуючих клітинах і підсилили інфекційний процес [25]. Можна припустити, що через низьку якість протичумної сироватки, застосованої Д.К. Заболотним, і неналежні умови її зберігання під час експедиції до осередків чуми в Монголії, антитіла до збудника чуми втратили нейтралізуючу дію, але зберегли здатність взаємодіяти з FcR.



Мал. 1. Загальна схема розвитку феномену eADE при вірусних інфекціях. А. Взаємодія між антитілом і FcR на поверхні макрофага. Б. Фрагмент С3 комплементу (компонент комплементу, після приєднання якого весь цей комплекс набуває здатність прилипати до різних частинок і клітин) і рецептор комплементу (*complement receptor*; CR) сприяють приєднанню вірусу до клітини. В. Білки комплементу C1q і C1qr сприяють приєднанню вірусу до клітини (у складі молекули C1q є рецептор для зв'язування з Fc-фрагментом молекули антитіла). Г. Антитіла взаємодіють з рецептор-зв'язуючим сайтом вірусного білка та індуюють його конформаційні зміни, що полегшують злиття вірусу з мембраною. Д. Віруси, що отримали можливість реплікуватися в клітині за допомогою eADE, супресують антивірусні відповіді з боку антивірусних генів клітини [4].

У таблиці 1 узагальнені відомості про вірусні і бактерійні інфекції, які супроводжуються феноменом eADE.

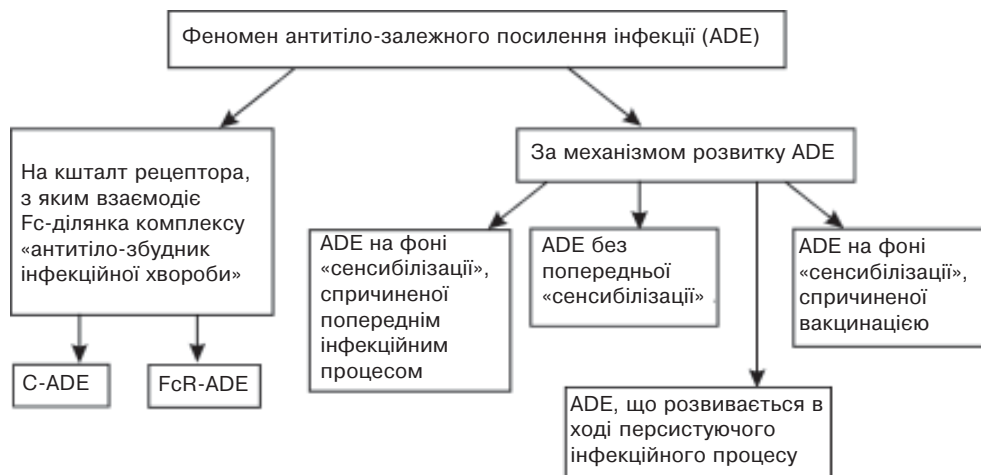
Безоболонковим вірусам (*non-enveloped viruses*), що утворили комплекс із антитілом, здатним взаємодіяти з Fc-рецептором, специфічні рецептори на поверхні клітини-мішені не потрібні [4].

Компонент комплементу C1⁵, зв'язуючи Fc-фрагмент антитіла, ініціює класичний шлях активації комплементу, внаслідок чого активується компонент комплементу C3, що ковалентно (!) зв'язується або з антитілом, або з поверхнею вірусної частинки. Комплекс, що утворився, здатний взаємодіяти з рецепторами комплементу на поверхні клітини за допомогою C3, підсилюючи взаємодію вірусу з клітиною. Альтернативно C1q-субодиниця безпосередньо може перехресно зв'язувати вірусний білок і C1q-рецептори (C1qR) на поверхні клітин, що фагоцитують. Всі перераховані ефекти залежать від концентрації антитіл.

iADE. Поштовхом до досліджень блокуючої дії ADE на антивірусний захист клітини послужили дані, отримані при вивченні причин розвитку хронічних артритів у реконвалесцентів, що перенесли гостру форму хвороби, викликану вірусом Рос Рівер (*Ross River virus*, RRV). Такі артрити можуть тривати до року, роблячи пацієнта на весь цей період непрацездатним. У синовіальній рідині пацієнтів з хронічними артритами виявлені антигени RRV і γ -інтерферон (IFN- γ),

що свідчить про хронічну RRV-інфекцію. При спробі її відтворити на лініях мишачих макрофагів і первинних людських моноцитів/макрофагів⁶ (*primary human monocytes/macrophages*) встановлено, що інкубація RRV з розбавленою специфічною сироваткою приводить: 1) до супресії синтази оксиду азоту 2 (*nitric oxide synthase 2*, NOS2) і, відповідно, до зниження продукції активних радикалів азоту (*reactive nitrogen radical*); 2) припинення експресії генів інтерферон-регулюючого чинника 1 (*interferon regulatory factor 1*, IRF-1) і чинника ядра каппа-В (*nuclear factor- κ B*) і, відповідно, до пригнічення синтезу чинника некрозу пухлин альфа (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) і IFN- γ ; 3) помітного збільшення синтезу інтерлейкіну-10 (*interleukin-10*, IL-10). Лігування Fc γ R з комплексом антитіло-зимозан у присутності RRV не викликало вищеописаного ефекту [46, 47]. Отже, збільшення продукції вірусу клітинами при ADE викликано не тільки збільшенням можливостей для взаємодії вірусу з поверхнею макрофагів, але і пригніченням їх власної системи захисту від вірусів (*innate cellular immunity*) [48].

Класифікація феномену ADE. Наведені дані дозволяють нам запропонувати класифікацію феноменів ADE за двома принципами: за типом рецептора, з яким вірус взаємодіє на поверхні моноцитів/макрофагів (C-ADE і FcR-ADE), і по механізмах розвитку ADE (мал. 2).



Мал. 2. Класифікація ADE.

⁵ C1 – компонент комплементу. Його субодиниця C1q має рецептор для зв'язування з Fc-фрагментом молекули антитіла.

⁶ Моноцити утворюються в кістковому мозку із гемопоетичних стовбурових клітин-попередників. Вони циркулюють в кров'яному руслі 1-3 доби, потім дозрівають в резидентні макрофаги і дендритні клітини. Моноцити – найбільш активні фагоцитуючі клітини периферичної крові.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1

Інфекційні хвороби, що супроводжуються феноменом eADE*

Інфекційна хвороба	Збудник хвороби (родина)	Тип ADE	Примітка	Джерело
1	2	3	4	5
Вірусні інфекції				
ВІЛ/СНІД	<i>Human immunodeficiency virus, HIV, ВІЧ</i> (Retroviridae)	FcR-ADE, C-ADE	На ранній стадії інфекції феномен реалізується через V3-петлю gp120 (за типом FcR-ADE). За типом C-ADE феномен починає виявлятися перед клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції	[15, 26, 27]
Інфекційна анемія коней	<i>Equine infectious anemia virus, EIAV</i> (Retroviridae)	FcR-ADE	Показано загострення хвороби у вакцинованих коней і поні, як наслідок присутності антитіл, що індукуються введенням інактивованої цільновіріонної вакцини або рекомбінантної вакцини, отриманої на основі поверхневого глікопротеїну EIAV	[28, 29]
Імунодефіцит кішок	<i>Feline immunodeficiency virus, FIV</i> (Retroviridae)	FcR-ADE	Вакцинація оболонковим рекомбінантним білком вірусу підсилює віремію. Посилення клінічних ознак хвороби у кішок при зростанні титрів антитіл до корового білка (core protein) FIV	[30, 31, 32]
Інфекційний перитоніт кишків	<i>Feline infectious peritonitis virus, FIPV</i> (Coronaviridae)	FcR-ADE	Феномен ADE виявляється при інфікуванні вірусом того ж серотипу, відносно якого була імунна відповідь	[30]
Гарячка Ебола	<i>Вірус Ебола</i> (Filoviridae)	FcR-ADE, C-ADE	Сироватка, узята від мишей, імунізованих ДНК вакциною з геном поверхневого глікопротеїну вірусу Zaïre, викликає ADE	[33]
Гарячка Марбург	<i>Вірус Марбург</i> (Filoviridae)	C-ADE	ADE найбільш виражений при інфекції, викликаній вірулентним ізолятом Angola	[3]
Гепатит С	<i>Вірус гепатиту С</i> (Flaviviridae)	FcR-ADE	ADE розглядається як основна причина, що заважає створенню ефективних вакцин	[34]
Жовта гарячка	<i>Viscerophilus tropicus</i> (Flaviviridae)	FcR-ADE	ADE розглядається як основна причина нейровірулентності вірусу і тяжкого перебігу хвороби. Показаний зв'язок ADE з антитілами до глікопротеїну E вірусу	[35, 36]
Кір	<i>Measles virus</i> (Paramyxoviridae)	FcR-ADE	ADE викликають антитіла до гемаглютиніну Н. Автори пов'язують з ADE випадки так званого атипичного кору, коли він розвивається у раніше вакцинованих людей і перебігає у тяжкій формі	[37]
Енцефаліт Західного Нілу	<i>West Nile virus, WNV</i> (Flaviviridae)	C-ADE	ADE викликають субкласи IgG, з високою афінністю до чинника комплементу C1q	[38]
Енцефаліт долини Мюррей	<i>Murray Valley encephalitis virus, MVEV</i> (Flaviviridae)	Немає даних	Антитіла до вірусу японського енцефаліту в субнейтралізуючих концентраціях збільшують вірусемію і смертність серед мишей, заражених MVEV. Автори виражають побоювання, що програми по вакцинації населення до вірусу японського енцефаліту в тих районах, де одночасно з ним циркулює і MVEV, можуть сприяти розвитку епідемії енцефаліту долини Мюррей	[39]
Гарячка Денге	<i>Dengue virus, DENV, DV</i> (Togaviridae)	FcR-ADE	Геморагічна гарячка розвивається при перехресному інфікуванні будь-яким з серотипів вірусу	[40]
Ентеровірусні інфекції і патологія ЦНС	<i>Human enterovirus 71, EV71</i> (Picornaviridae)	FcR-ADE	Кореляція між ADE і тяжким перебігом хвороби	[41]
Сказ	Вірус сказу (Rhabdoviridae)	Немає даних	Антитіла до вірусу підсилюють інфікування макрофагів в умовах <i>in vitro</i> через утворення імунних комплексів. Передбачається зв'язок цього феномену з «ранньою смертю» від сказу у вакцинованих тварин	[34, 42, 43]
Алеутська хвороба норки	<i>Aleutian disease-virus, ADV</i> (Parvoviridae)	FcR-ADE	Комплекс ADV-антитіло осідає на ренальних гломерулярних мембранах або стінках капілярних судин нирок, викликаючи летальний гломерулонефрит	[44]

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1 (продовження)

1	2	3	4	5
Бактерійні інфекції				
Стафілококова інфекція	Лейкоцидин Пантон-Валентина (Panton-Valentine leukocidin, PVL) – пороформуючий цитотоксин золотистого стафілокока (Micrococaceae)	Немає даних	Антитіла до PVL, присутні в крові більшості людей, підсилюють дію PVL, підвищуючи патогенність PVL-продукуючих <i>S. aureus</i>	[20]
Клостридіоз	Токсин А, toxin TCDA <i>Clostridium difficile</i> (Clostridiaceae)	FcR-ADE	Моноклональні антитіла до токсину А підсилюють його вражаючу дію	[21]
Туберкульоз	<i>M. tuberculosis</i> (Mycobacterium tuberculosis complex)	FcR-ADE (імовірно)	У мишей 57BL/6, дефіцитних по рецептору FcγIIb, при аерозольному інфікуванні <i>M. tuberculosis</i> патологічні зміни розвиваються повільніше, ніж у інтактних мишей	[22]
Гарячка Ку	<i>Coxiella burnetii</i> (Rickettsiella)	Немає даних	Антитіла до <i>C. burnetii</i> I фази стимулюють її розмноження в макрофагах	[23]

Перша класифікація зручна для вивчення феномену ADE в умовах *in vitro*, наприклад, для встановлення меж феномену серед близькоспоріднених видів вірусів на клітинах культур тканин, що містять або, навпаки, що не містять Fc- і C1q-рецептори; або при їх блокуванні специфічними mAb (табл. 1). Межі феномену ADE встановлюються за допомогою специфічних сироваток до вірусів близькоспоріднених видів. Друга класифікація – для відтворення ADE в умовах *in vivo* при розробці ІЛП і їх доклінічних і клінічних дослідженнях.

Література

1. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes / [S.B. Halstead, P.S. Mahalingam, M.A. Marovich et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10, N 10. – P. 712-722.
2. Halstead S.B. Immunologic enhancement of Dengue virus replication / S.B. Halstead, J. Chow, N.J. Marchette // Nat. New Biol. – 1973. – V. 243. – P. 24-26.
3. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection / [E. Nakayama, D. Tomabechi, K. Matsuno et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – V. 204. – P. 978-985.
4. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection / [A. Takada, H. Feldmann, T.G. Ksiazek et al.] // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, N 13. – P. 7539-7544.
5. Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate // News Release (http://www.hvtn.org/pdf/FINAL_HIV_Vaccine_Press_Release.pdf).
6. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses / H. Vennema, A. Poland, J. Foley, N.C. Pedersen // Virology. – 1998. – V. 243, N 1. – P. 150-157.
7. Reed H. Intelligent discussion on HIV vaccine serves as a small consolation for slow progress / H. Reed // Yale J. Biol. – 2011. – V. 84. – P. 153-154.

8. Sekaly R.-P. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? / R.-P. Sekaly // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 7-12.
9. Райт А.Е. Основы вакцинотерапии (теория опсонин) / А.Е. Райт. – СПб, 1998. – 132 с.
10. Павлович С.А. Основы иммунологии / С.А. Павлович. – М., 1997. – 304 с.
11. Микробиология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пашков и др. – М., 1992. – 366 с.
12. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. – М., 2005. – 288 с.
13. Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls / R.A. Hawkes // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1964. – Vol. 43. – P. 465-482.
14. Hawkes R.A. The enhancement of virus infectivity by antibody / R.A. Hawkes, K.J. Lafferty // Virology. – 1967. – Vol. 33. – P. 250-261.
15. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 / [H.I. Thomas, S. Wilson, C.M. O'Tolle et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 103. – P. 185-191.
16. Константинова Н.А. Иммуные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. – М., 1996. – 189 с.
17. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of Dengue-2 virions using monoclonal antibodies / [E.A. Henchal, J.M. McCown, D.S. Burke et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1985. – Vol. 34. – P. 164-169.
18. Kreil T.R. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model / T.R. Kreil, M.M. Eibl // J. Virol. – 1997. – Vol. 71, N 4. – P. 2921-2927.
19. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.J. Yoon // Viral Immunol. – 2003. – Vol. 16. – P. 69-86.
20. Yoong P. Enhancement of bacterial virulence by antibody neutralization of immune-activating toxins / P. Yoong // Virulence. – 2010. – Vol. 1, N 5. – P. 409-413.
21. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of Clostridium difficile toxin A / [X. He, X. Sun, J. Wang

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- et al.] // *Inf. Immunol.* – 2009. – Vol. 77, N 6. – P. 2294-2303.
22. Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection / P.J. Maglione, J. Xu, A. Casadevall, J. Chan // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3329-3338.
23. Reimer L.G. Q Fever / L.G. Reimer // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1993. – Vol. 6, N 3. – P. 193-198.
24. Shannon J. Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii* / J. Shannon, R. Heinzen // *Immunol. Res.* – 2009. – Vol. 43, N 1-3. – P. 138-148.
25. Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы / Д.К. Заболотный // *Русский архив патологии.* – 1899. – Т. VIII. – С. 239-242.
26. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells / [J. Homsy, M. Meyer, M. Tateno et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 16, N 244. – P. 1357-1360.
27. Robinson W.E. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection / W.E. Robinson, D.C. Montefiori, W.M. Mitchell // *Lancet.* – 1988. – Vol. 9, N 1. – P. 790-794.
28. Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus / [C.J. Issel, D.W. Horohov, D.F. Lea et al.] // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 3398-3408.
29. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein / [S.Z. Wang, K.E. Rushlow, C.J. Issel et al.] // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 199. – P. 247-251.
30. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination / [M.J. Hosie, R. Osborne, G. Reid et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol. 35. – P. 191-197.
31. Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type I / [M.T. Radkowski, T. Laskus, A. Goch et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 455-458.
32. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection / [T. Takano, S. Kawakami, S. Yamada et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 70, N 12. – P. 1315-1321.
33. Infectivity enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein / [A. Takada, S. Watanabe, K. Okazaki et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75, N 5. – P. 2324-2330.
34. Prabhakar B.S. Acute rabies deaths mediated by antibody / B.S. Prabhakar, N. Nathanson // *Nature.* – 1981. – Vol. 290. – P. 5990-5991.
35. Barrett A.D.T. Antibody-mediated early death in vivo after infection with Yellow fever virus / A.D.T. Barrett, A. Gould // *J. Gen. Virol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 2539-2542.
36. Gould E.A. Antibody-dependent enhancement of Yellow Fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence / E.A. Gould, A. Buckley // *J. Gen. Virol.* – 1989. – Vol. 70. – P. 1605-1608.
37. Immunoglobulin G antibody-mediated enhancement of measles virus infection can bypass the protective antiviral immune response / [I.D. Iankov, M. Pandey, M. Harvey et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, N 17. – P. 8530-8540.
38. C1q Inhibits antibody-dependent enhancement of Flavivirus infection in vitro and in vivo in an IgG subclass specific manner / [E. Mehlhop, C. Ansarah-Sobrinho, S. Johnson et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 417-426.
39. Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice / [M.J. Wallace, D.W. Smith, A.K. Broom et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84, N 7. – P. 1723-1728.
40. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification / [S.J. Balsitis, K.L. Williams, R. Lachica et al.] // *PLoS Pathog.* – 2010. – 6:e1000790.
41. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 *in vitro* and *in vivo* / [J.-F.Han, R. Cao, Y. Deng et al.] // *Viol. J.* 2011. – Vol. 8 (<http://www.virologyj.com/content/8/1/106>).
42. Blancou J. A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus / J. Blancou, B. Andrai, L. Andrai // *J. Gen. Virol.* – 1980. – Vol. 50. – P. 433-435.
43. King A.A. Antibody-mediated enhancement of rabies virus infection in a mouse macrophage cell line (P388D1) / A.A. King, J.J. Sands, J.S. Porterfield // *J. Gen. Virol.* – 1984. – Vol. 65. – P. 1091-1093.
44. Porter A.D. The pathogenesis of Aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody / A.D. Porter, A.E. Larsen, H.G. Porter // *J. Immunol.* – 1972. – Vol. 109. – P. 1-7.
45. Супотницький М.В. Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов / М.В. Супотницький // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая* / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 177-185.
46. Lidbury B.A. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection / B.A. Lidbury, S. Mahalingam // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 8376-8381.
47. Linn M.L. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis / M.L. Linn, G. Askov, A. Suhrbier // *J. Gen. Virol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 407-411.
48. Ubol S. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections / S. Ubol, S.B. Halstead // *Clin. Vac. Immunol.* – 2010. – Vol. 17, N 12. – P. 1829-1835.

THE PHENOMENON OF ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF INFECTION IN VACCINATED AND CONVALESCENTS

O.M. Mironov, M.V. Supotnitsky, O.V. Lebedynska

SUMMARY. *The essence of the antibody-dependent enhancement (ADE) of infection phenomenon is that the infectious process increases in the presence of antibodies, specific to the infectious agents. ADE has two stages of development: external ADE (extrinsic ADE, eADE) – a virus-specific antibody forms an antibody-virus complex, by it's Fc-fragment interaction with Fc-receptor-Fc (FcR) and/or with complement's receptors on the surface of phagocytic cells, it increases viral shedding by phagocytic cells, and inner ADE (intrinsic ADE, iADE) – «Virus-specific antibody» complexes which interact with phagocytic cells via Fc-receptors and*

complement's receptors, triggering signaling mechanisms which block it's antivirus protection and thereby promote the intracellular virus replication. The phenomenon of ADE develops under the condition of infectious processes and as a response to vaccination and immunoglobulin administration. In previously vaccinated person it may be related to: 1) inadequate immunization, 2) features of interaction between the infectious agent and human immune system. The data provided in the article shows that the immunity is not always resistance. Not all the immune reactions to vaccination or an infectious process are defensive. Therefore it is necessary to

develop methods of research allowing to detect the possibility of ADE to vaccination or administration of specific immunoglobulins during the pre-clinical studies.

Key words: *antibody-dependent enhancement, Marburg virus, Ebola virus, flavivirus infection, dengue virus, immunoglobulin, HIV, arboviruses, enterovirus 71, immune complexes, haemorrhagic fever, rabies virus, retroelements, measles virus, vaccines.*

Отримано 12.09.2013 р.

(Продовження в № 1'2014)

© Морозова О.В., 2013
УДК 576.809.7

О.В. Морозова

МІКРОБНИЙ ФАКТОР У ПРОБЛЕМІ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПЕРСИСТЕНІЗАЦІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Викладені сучасні уявлення про механізм хронізації й персистенізації інфекційного процесу та роль у ньому різних адаптаційних структурно-функціональних змін збудників, що забезпечують їм стійкість до захисних механізмів хазяїна та антибактерійних препаратів.

Ключові слова: *інфекційний процес, хронізація, персистенізація.*

На тлі інтенсивного розвитку сучасних медичних технологій постійно збільшується кількість пацієнтів з різним ступенем порушення механізмів протиінфекційної резистентності, що стимулює селекцію мікроорганізмів з новим набором детермінант, який забезпечує їм адаптацію патогенів до різних несприятливих факторів. Поява таких мікроорганізмів призводить до виникнення клінічних проблем [1].

Виходячи з постулату, що сутність інфекційного процесу відкривається лише у взаємодії мікро- і макроорганізму, можна вважати, що в процесі взаємодії інфекту з хазяїном мікроорганізм займає свою активну позицію, спрямовану на виживання виду. Тому феномен виживання бактерій в макроорганізмі ос-

таннім часом широко обговорюється з огляду на нові відомості про бактеріоносійство, зростання частки хронічних, персистентних інфекцій, а, головне, складнощів їх діагностики та лікування [2, 3].

Дослідження в цьому напрямку ґрунтуються на різних точках зору, пріоритетною з яких є визнання феномену персистенції збудників з позиції протидіючих механізмів у системі «паразит-хазяїн» [4].

Патогени справляються з «захисною» реакцією макроорганізму завдяки антигенним змінам, виживанню в інфекційних гранульомах, жовчі, стійкості до антимікробних препаратів і т.ін. У свою чергу, мікроорганізм, який паразитує, змушує хазяїна адаптуватися до його нових змін за рахунок своїх захисних систем. Одним з результатів такого конфлікту між симбіонтами може бути захворювання хазяїна [3].

Після виникнення хвороби дуже важливе розуміння подальшої долі причинного фактора. Однак у цьому питанні серед дослідників єдина думка відсутня.

Одні, прихильники «критичної» теорії причинного фактора (теорія «hit-and-run»), вважають причину чисто пусковим механізмом патологічного процесу, який автоматично продовжує прогресувати за своїми