

**І.В. Дзюблик, В.П. Широбоков, С.І. Климнюк**

# **ВІРУСИ ГРИПУ ЛЮДИНИ ТА ГРИП: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*У статті описано морфологію та ультраструктуру вірусів грипу людини. Описано особливості їх репродукції та генетичні взаємодії, які призводять до появи нових штамів вірусів. Звернуто увагу на основні патогенетичні механізми, які спичиняють виникнення грипу у людини. Представлена коротка історія пандемій та епідемій грипу.*

**Ключові слова:** грип, віруси грипу, гемаглютинін, нейрамінідаза, репродукція, патогенез грипу.

Загальновідомо, що взаємовідносини мікроорганізмів і людей формувалися мільйони років впродовж усього періоду еволюції людства. Палеонтологічні знахідки переконливо свідчать, що предків сучасної людини переслідувало багато інфекційних хвороб.

Відсутність письмових пам'яток на початку формування людства не дає можливості чітко визначити роль інфекцій у людській популяції. Тільки утворення великих товариств у вигляді перших країн змусило задля мети спілкування створити писемність, що привело до появи перших документальних описів хвороб, у тому числі інфекційних, поглядів на медицину, боротьбу проти резонансних інфекцій.

Перші епідемії грипу описано Гіппократом в 412 р. до нашої ери. Літописні згадки про захворювання на грип відмічені в Японії VIII сторіччя. Вважають, що саме тоді і зародилася у Південно-Східній Азії перша епідемія грипу. Ще чотири сторіччя знадобилися збудникам грипу, аби "проторити стежку" до Європи. Так, у 1173 році в європейських літописах описується епідемія, яка за клінічними ознаками дуже схожа на грип. У руських літописах викладено, що за такої епідемії всі люди хворіли із сильним болем у суглобах, через що "анікому було води подати". Починаючи з XIII сторіччя, епідемії грипу в Європі стають звичайним явищем. У XIX ст. є повідомлення про 12 великих спалахів, 8 з яких

могли бути пандеміями або глобальними епідеміями за своїми масштабами.

Пандемія грипу – це особливе і непередбачуване явище. Пандемія грипу, відома як "іспанка" (Spanish Flu), образно кажучи "мати всіх сучасних пандемій" виникла на початку XX століття і збіглася у часі з Першою світовою війною. Вона була і є на сьогодні незабгненою щодо кількості жертв та економічних наслідків для планети в цілому. Через військову цензуру в країнах, що тоді воювали, і заборону друкувати "панічні чутки" перші відомості про нову епідемію з'явилися в Іспанії, яка не воювала, через що епідемія отримала назву "іспанка". Незвичайний перебіг із переважанням тяжких легеневих розладів до цього випадку ніколи не описувався при попередніх епідеміях грипу. На планеті, за оцінками вчених, перехворіло від 500 млн до 1 млрд людей, загинуло до 50 млн – значно більше, ніж загинуло на фронтах Першої світової війни. Вже в XXI сторіччі американським вченим вдалося отримати матеріал, який дозволив наблизитись до таємниці смертельного вірусу "іспанки". Цим матеріалом для дослідження стали заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легенів людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії 1918 року. Вчені вважають, що вірус утворився внаслідок генетичної трансформації пташиного вірусу грипу в організмі свиней у вірус грипу людини.

Весною 2009 р. у США від двох дітей було виділено вірус грипу, який, як правило, циркулював у популяції свиней з 1999 р. Його було ідентифіковано як вірус Influenza virus A/California/04/2009 H1N1. За своїми біологічними властивостями він нагадував вірус грипу A/H1N1, який викликав велику пандемію хвороби у 1918 р. ("іспанка") та відрізнявся від вірусу сезонного грипу. Вже наприкінці квітня 2009 року в Мексиці та США, а потім в Канаді були зареєстровані чисельні ви-

падки захворювання, спричинені новим вірусом A/H1N1. 11 червня 2009 р. ВООЗ оголосила пандемію грипу – фаза 6. Було зареєстровано в 11 країнах світу 257 випадків захворювань на “каліфорнійський грип”, в тому числі 7 смертельних випадків. На початку серпня кількість хворих на новий грип сягнула 162 380 осіб у 168 країнах світу та 1154 людини померло. Більшість людей, що захворіли, були віком від 12 до 17 років. Смертність – 0,7 %.

На сьогодні “каліфорнійський” вірус, вірус “свинячого грипу” спричинив пандемію, розповсюдившись у багатьох країнах світу, в тому числі й Україні.

Було відмічено, що він найчастіше викликає захворювання у людей, які не мають імунітету щодо вірусу, дітей до 5 років, вагітних жінок, людей із хронічними захворюваннями серця і нирок, цукровим діабетом, астмою та хронічними захворюваннями органів дихальної системи, осіб з імунодефіцитами, неврологічними захворюваннями, хворобами печінки, крові, ожирінням.

**Віруси грипу та генетичні взаємодії між ними.** Вірус грипу людини вперше був виділений в 1933 р. англійськими вірусологами W. Smith, C. Endrewes, I P. Laidlaw з носоглоткового змиву хворого на грип доктора W. Smith. Цей ізолят отримав назву вірусу грипу типу А, штам WS. Згодом такий тип вірусу грипу постійно виявлявся під час епідемій. Коли в 1940 р. (Т. Fransis, Т. Magill ) та в 1947 р. (С. Talor) виділили нові варіанти вірусу грипу, то, з урахуванням порядку та часу виділення, їх позначили першими буквами латинського алфавіту як віруси грипу типу В та С.

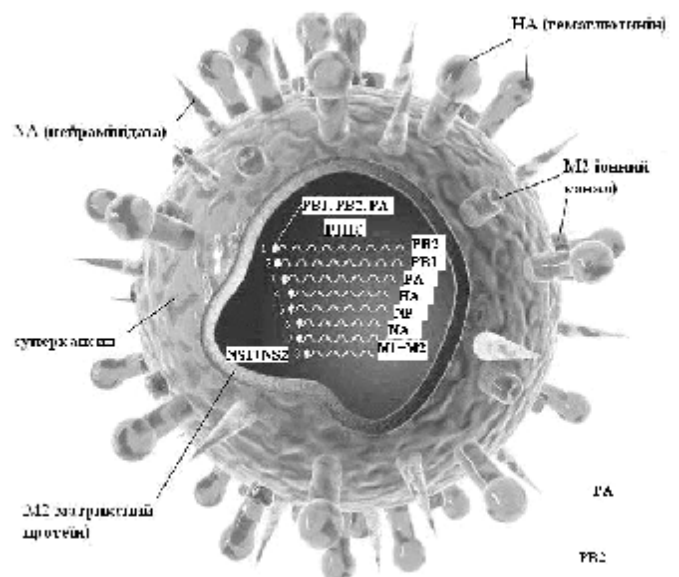
Віруси грипу утворюють родину *Orthomyxoviridae*. Збудники грипу А та В належать до родів *Influenzavirus A* та *B*. У складі родини розрізняють також рід *Influenzavirus C*, рід *Thogotovirus* (уражає хребетних і безхребетних) та *Isavirus*, який інфікує лососів (*Virus Taxonomy-Classification and Nomenclature, 2002*).

Віріони плеоморфні, частіше сферичні, діаметром 80-120 нм. Зустрічаються філаментозні форми довжиною до 2000 нм і діаметром 80-120 нм. Як правило, останні превалюють у свіжих ізолятах збудника.

Зовні віріони вкриті поверхневою оболонкою (син.: суперкапсид), яка утворена подвійним шаром ліпідів, що є дериватом клітинної мембрани, і зануреними в ліпіди глікопротеїнами та неглікозильованими білками. Поверхневі глікопротеїни формують подовжені структури, так звані “шипи”

діаметром 4-6 нм та довжиною 10-14 нм. Таких “шипів” на поверхні вірусної частинки близько 900, за своєю формою вони є двох видів: палички та паточки з потовщенням на зовнішньому кінці.

У центрі віріону розташована серцевина, яка складається з нуклеокапсиду, вкритого мембранним або матриксним білком (надкапсидною оболонкою). Нуклеокапсид фрагментований, має спіральний тип симетрії. Фрагменти нуклеокапсиду відрізняються між собою за розміром, кожен з них утворений РНК, яка асоційована з внутрішніми вірусними протеїнами. Схематичне зображення структури вірусу грипу подано на мал. 1.



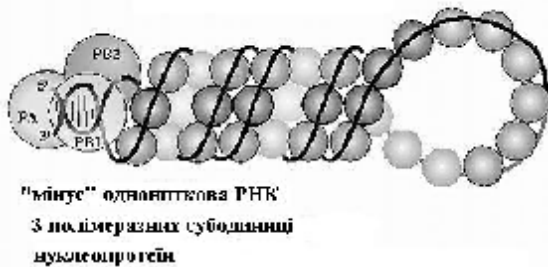
Мал. 1. Ультраструктура вірусу грипу (Chris Bicke /Science. Reprinted with permission from Science, 2006, Vol. 312, p. 380 [2006 by AAAS].

Залежно від роду вірусів грипу геном складається з декількох фрагментів лінійної одноланцюгової РНК негативної полярності: 8 таких фрагментів мають віруси грипу родів *Influenzavirus A*, *B* та *Isavirus*; 7 фрагментів – у вірусів грипу *C*; 6 фрагментів – у *Thogotovirus*. Довжина фрагментів – від 900 до 2350 nt, інформаційний розмір їх варіює від 10,0 до 13,6 kb. Всі фрагменти РНК вірусів грипу на 5'- та 3'-кінцях мають однакову певну послідовність нуклеотидів. Геноми більшості відомих штамів вірусу грипу добре досліджені та є картованими.

До внутрішніх структурних білків вірусів з родини *Orthomyxoviridae* належать: нуклеокапсидний

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

протеїн (NP), три полімеразних протеїни (PA, PB1, PB2) та матриксний білок (M1). NP – головний внутрішній протеїн. Він безпосередньо зв'язаний з фрагментами генома вірусу, формуючи субодиночку його капсиду (мал. 2).



Мал. 2. Будова рибонуклеопротеїну вірусу грипу [Paul Digard, Dept. Pathology, University of Cambridge, <http://www2.hu-berlin.de/biologie/molbp/new/virus/virus601.htm>]

Полімеразні Р-протеїни також поєднані з кожним фрагментом генома і входять до складу капсиду віріону. Вони здійснюють пізні біосинтетичні етапи репродукції вірусу. Так, PB1 є транскриптазою вірусу грипу, а саме РНК-залежною РНК-полімеразою. Білок PB2 має властивості ендонуклеази і відокремлює КЕП-структуру з 8-15 прилеглими нуклеотидними послідовностями від клітинних іРНК та перекидає її на 5'-кінець вірусного РНК-транскрипту. Полімеразні білки PB1 та PB2 мають лужні властивості, а полімеразний білок PA – кислі. Функція білка PA остаточно не вивчена, можливо, він виконує деякі регуляторні функції на біосинтетичних етапах репродукції вірусу. Внутрішні протеїни визначають вірулентність вірусу грипу. З ними значною мірою пов'язані токсичні властивості збудника.

Поверхневі структурні білки ортоміксовірусів розрізняються залежно від роду і можуть бути представлені як оболонкові глікопротеїни типів I, II та III. Перший з них – гемаглютинін, який позначається як "HA" у вірусів грипу А і В, як "HEF" – у вірусів грипу С та як "GP" – у *Thogotovirus*. Оболонковий глікопротеїн типу II є ферментом нейрамінідазою (NA), яка присутня у вірусів грипу А, В. Вірус грипу С нейрамінідазу втрачає, але його єдиний HEF-глікопротеїн має поряд з гемаглютинуючими властивостями ще й естеразну рецепторруйную ферментну активність. Поверхневий білок типу III (M2) формує іонні канали в суперкапсиді вірусу і, вірогідно, є також глікозилітованим.

Всі названі глікопротеїни інкорпоровані в ліпідну двошарову структуру клітинного похо-

дження і разом з нею формують поверхневу оболонку вірусу.

Гемаглютинін (HA) отримав свою назву за те, що саме з ним пов'язана властивість вірусів грипу аглютинувати еритроцити багатьох тварин. У вірусологічній практиці гемаглютинуючі властивості вірусу щодо еритроцитів півня, гвінейської свинки і людини з першою групою крові використовують для індикації вірусу та, гальмуючи її специфічними антитілами, у серологічній діагностиці грипу.

Субодиночка HA є тримером. Мономер його має форму палички, довжиною 14 нм і діаметром 4 нм, що С-кінцем легкого ланцюга заглиблена в двошарову ліпідну мембрану.

HA синтезується у вигляді білка-попередника, який підлягає подальшій протеолітичній активації – нарізанню протеазами клітини на два ланцюги: важкий (син.: великий) – HA1 з молекулярною масою  $50 \times 10^3$  Да та легкий (син.: малий) – HA2 ( $25 \times 10^3$  Да), що поєднані між собою дисульфідними зв'язками.

За допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалізованого HA вірусу грипу А(H3N2) розроблена його об'ємна модель, згідно з якою в тримері HA визначають дві структурні ділянки – стеблину та глобулу. В складі глобули розрізняють вкрай важливі для епідемічного потенціалу вірусу грипу антигенну та рецепторну ділянки.

Глобула побудована тільки з важкого ланцюга HA1, в той час як стеблина – з обох ланцюгів HA1 і HA2.

У верхній частині глобули розташовані консервативні амінокислотні послідовності, які формують вірусні рецепторні ділянки. Останні обумовлюють взаємодію вірусу із клітинними рецепторами. Глобула має також чотири основних антигенних сайти, які розташовані там, де амінокислотна послідовність утворює петлі, що виступають на поверхню глобули. Ці петлі не задіяні у формуванні четвертинної просторової структури HA, тому в них можуть накопичуватись мутації, які визначають широку антигенну варіабельність вірусів грипу А. Антигенні сайти позначені літерами А, В, С, D і відповідають чотирьом основним антигенним детермінантам HA.

HA – основний штамоспецифічний антиген вірусу з високим ступенем некон-трольованої мінливості. Він є найбільш імуногенним білком, а антитіла, що утворюються до нього, є протективними, тобто такими, що нейтралізують інфекційну активність вірусу грипу. HA виконує найважливішу для вірусу роль розпізнавання клітинних рецеп-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

торів, прикріплення вірусу до клітини з подальшим проникненням у клітину шляхом гемаглютинінзалежного злиття з мембраною клітинної рецептосоми.

Усі відомі науці віруси грипу мають 15 варіантів (субтипів) НА: три з них (Н1, Н2, Н3) циркулюють серед людей, два (Н3, Н7) – серед коней, два (Н1 і Н3) належать вірусу грипу свиней, але всі 15 субтипів НА широко представлені у численних популяціях птахів (табл. 1). Саме НА відіграє виключно важливу роль у формуванні видової специфічності вірусів грипу і визначенні кола його хазяїв.

Таблиця 1

Гемаглютиніни вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
Н1	+	+	–	+
Н2	+	–	–	+
Н3	+	+	+	+
Н4	–	–	–	+
Н5	–	–	–	+
Н6	–	–	–	+
Н7	–	–	+	+
Н8-Н15	–	–	–	+

Нейрамінідаза (NA) є ферментом вірусу, що каталізує руйнування нейрамінової (сіалової) кислоти, і, як наслідок, відокремлення вірусу від певного субстрату, який таку кислоту містить, в тому числі від клітинного рецептора (тому інша назва нейрамінідази – рецепторруйнуючий ензим). Таке "зняття" вірусу з клітинного рецептора називається елюцією. NA виконує ряд важливих для вірусу функцій на ранніх етапах його репродукції, а також при виході вірусів з клітини.

Субодиниця NA являє собою тетрамер: по два мономерні поєднані дисульфідними сполуками в димери, останні за допомогою міжмолекулярних зв'язків складають тетрамер. Кожен мономер NA має вигляд барабанної палички та складається з кубічної форми головки, розміром 4x4x4 нм, та стеблини довжиною 10 нм, яка заглиблена в ліпідну мембрану суперкапсиду віріону. Каталітичний центр NA розташований на поверхні головки в кожному з мономерів, тобто фермент має чотири активні центри. Всі сайти глікозилування також знаходяться на головці NA.

Антигенні детермінанти NA знаходяться в петлях поліпептидного ланцюга, які не беруть участь у взаємодії між ланцюгами. Утворені проти NA антитіла мають протективні властивості, але не ней-

тралізують інфекційну активність вірусу в тій мірі, як антигемаглютиніни.

Усі відомі дотепер віруси грипу ссавців та птахів мають 9 субтипів нейрамінідази: N1 і N2 у вірусів людини і у вірусу свиней, N7 і N8 у вірусів коней і всі 9 NA у вірусів птахів (табл. 2).

Таблиця 2

Субтипи нейрамінідази вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
N1	+	+	–	+
N2	+	+	–	+
N3	–	–	–	+
N4	–	–	–	+
N5	–	–	–	+
N6	–	–	–	+
N7	–	–	+	+
N8	–	–	+	+
N9	–	–	–	+

Таким чином, антигенна структура вірусів грипу складається з комбінацій 15 субтипів НА і 9 субтипів NA. Проте із 135 теоретично можливих комбінацій НА та NA у природі зустрічаються лише 46, деякі комбінації НА і NA зустрічаються частіше за інші. Причини обмеження можливих комбінацій поверхневих глікопротеїнів досі невідомі. Вважають, що однією з них може бути функціональний стан NA, пов'язаний з неповним видаленням нею сіалових залишків субстрату, що призводить до агрегації вірусних часток.

Крім того, важливою функцією NA є відокремлення вірусних часток, які виходять з клітини при репродукції вірусу в міжклітинний простір, від неспецифічних інгібіторів НА – мукополісахаридів, що містяться в дихальних шляхах людини і тварин та нейтралізують інфекційну активність вірусу.

NA та HA є штамоспецифічними антигенами вірусу.

У геномі вірусів грипу закодована також інформація про два неструктурні протеїни – NS1 та NS2, які присутні в інфікованій клітині, де беруть активну участь у біосинтетичних етапах репродукції вірусу, але до складу віріону не входять. Крім того, встановлено, що з NS1 та NS2 пов'язана здатність вірусу грипу пригнічувати Т4-клітинний ланцюг імунної системи і спричинювати транзиторний імунodefіцит.

Інформація про білки та їх функції на прикладі вірусів грипу А наведена в табл. 3.

Білки вірусу грипу А та їх функції

Назва	Позначення	Властивості та функції білків
<b>Внутрішні структурні протеїни</b>		
Нуклеокапсидний протеїн	NP	В асоціації з кожним фрагментом РНК формує рибонуклеопротеїн вірусу. Останній разом з полімеразними білками утворює серцевину вірусу
Полімеразні протеїни	PB1 PB2 PA	Протеїни-ферменти реплікативно-транскриптазного комплексу: – РНК-залежна РНК-полімераза; – ендонуклеаза; – білок-регулятор – визначає рівень патогенності та вірулентності штамів вірусу
Матриксний протеїн	M1	Формує надсерцевинну оболонку вірусу, є білком-медіатором збирання віріонів
<b>Зовнішні (поверхневі) структурні білки</b>		
Гемаглютинін	HA	Забезпечує прикріплення вірусу до чутливої клітини та проникнення в клітину. Визначає рівень інфекційності штамів вірусу. Є штамоспецифічним антигеном, основним протективним білком. Неконтрольовано антигенно змінюється
Нейрамінідаза	NA	Звільняє віріон від клітинних рецепторів у рецептосомі та забезпечує ефективний вихід з клітини, запобігаючи агрегації. Звільняє вірус від дії неспецифічних інгібіторів, які є у біорідинах хазяїна. Є штамоспецифічним антигеном. Має протективні властивості, антигенно змінюється, але меншою мірою, ніж HA
Мембранний білок	M2	Формує іонні канали в суперкапсиді віріону
<b>Неструктурні білки (неглікозильовані)</b>		
Неструктурні протеїни 1-го і 2-го типів	NS1 NS2	Каталізують певні процеси біосинтезу вірусспецифічних макромолекул на пізніх стадіях репродукції вірусу. NS1 визначає резистентність вірусу до цитокинів (інтерферону та фактора некрозу пухлин $\alpha$ )

Вірус грипу був першим вірусом людини і, взагалі, першим вірусом еукаріот, який дослідили кількісними генетичними методами. До генетичних взаємодій вірусів грипу відносять, насамперед, генетичну рекомбінацію. У випадку змішаної інфекції, тобто коли в одній клітині розмножуються два різних штами вірусу грипу А, можлива рекомбінація або обмін фрагментами геному при збиранні вірусспецифічних компонентів з утворенням принципово нових варіантів збудника. Рекомбінація неможлива між вірусами грипу А та В, або А та С, або В та С. Цей процес також не може відбуватися між вірусами грипу та вірусами, що належать до інших родин.

До генетичних взаємодій вірусу відносять також утворення делеційних мутантів або дефектних інтерферуючих часток, гетерозиготність та фенотипове змішування.

Вірус грипу А надзвичайно мінливий за своїми антигенними властивостями. Причина такої

мінливості полягає в зміні амінокислотного складу поверхневих глікопротеїнів HA і NA, яка визначається змінами в генах, що кодують гемаглютинін та нейрамінідазу вірусу.

Розрізняють два типи антигенної мінливості збудника грипу А: антигенний шифт (англ.: shift – зсув) та антигенний дрейф.

Шифтова мінливість вірусу грипу призводить до появи штамів із зовсім новими поверхневими глікопротеїнами, тобто супроводжується радикальним оновленням антигенів збудника. Це відбувається внаслідок повної заміни нуклеотидних послідовностей, найчастіше, 4-го гена для HA або 6-го гена, що кодує NA, або обох генів одночасно. Більшість дослідників вважають, що в основі шифтової мінливості лежить процес рекомбінації генів за умов одночасного зараження чутливої клітини вірусами грипу людини та тварин. Тваринний світ є унікальним резервуаром HA та NA вірусів грипу в природі:

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

серед ссавців та птахів циркулюють віруси грипу А з 15 типами HA (у людини – тільки три) та 9 варіантами NA (у людини – два). Процесу рекомбінації генів, безумовно, сприяє дискретність геному вірусів грипу, тоді в згаданих умовах одночасної репродукції двох вірусів в одній клітині обмін фрагментами батьківських геномів при збиранні дочірніх віріонів є цілком ймовірним та легко здійсненим. Теоретично можлива кількість комбінацій з 8 генів, які можуть формувати повний РНК-геном при конкурентному інфікуванні клітини становить 256. Проте практика свідчить, що лише небагато комбінацій генів призводить до виникнення збудників з "правильним" геномом, які можуть ефективно репродукуватися в природних умовах.

Методологічні можливості сучасної вірусології, зокрема секвенування геномів вірусів, дозволяють зробити висновок про те, що всі шифтові (пандемічні) варіанти вірусів грипу людини виникли саме внаслідок рекомбінаційних процесів.

Так, у XX сторіччі послідовно циркулювали 3 пандемічних варіанти збудника грипу А: H1N1, H2N2, H3N2.

Вірус грипу AH1N1, який спричинив "горезвісну" пандемію "іспанки" у 1918-1920 роках, був занесений до популяції людей від свиней. Оскільки віруси грипу тоді ще не виділяли, матеріалом для генномолекулярного дослідження етіології пандемії були заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легень людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії. Результати секвенування генів HA, NA і NS показали схожість генів і білків збудника пандемії до свіжого вірусу грипу. Зіставлення генетичних послідовностей цих генів з такими на філогенетичному дереві, де представлені генетичні карти всіх вивчених вірусів грипу, доводить, що найімовірніше збудники з вказаними генами були введені до популяції свиней від птахів. Тобто прослідковується ланцюг послідовних екологічних переміщень, вірусу грипу А/H1N1 від птахів до людини через популяцію посередника – свиней. Саме організм свині забезпечив відповідні умови для рекомбінації генів різних вірусів грипу.

Нова, не менш вдала рекомбінація генів, призвела до появи у 1957 р. пандемічного азійського (сингапурського) збудника грипу А/H2N2, який отримав гени HA, NA і PB1 від пташиного вірусу, решту генів – від попереднього варіанту А/H1N1, що циркулював серед людей до 1957 р.

Наступний пандемічний збудник – вірус гонконгського грипу – також сформувався внаслідок

рекомбінації, отримавши гени HA і PB1 від пташиного донора, а ген NA та ще п'ять – від попереднього азійського штаму.

Новий штам вірусу "свинячого" грипу, описаний у 2009 р., виник також внаслідок генетичних рекомбінацій між вірусами свиней, птахів і людини. Встановлено, що він має гени вірусу грипу, що циркулює в популяції свиней в Америці, гени вірусу грипу свиней Європи та Азії, а також гени вірусів "пташиного грипу" та людини.

Як правило, шифтовий штам вірусу грипу А без перешкод в умовах повної відсутності специфічного імунного захисту розповсюджується серед населення всіх континентів Землі, спричиняють глобальні епідемії – пандемії. Прогнозувати шифт неможливо, він відбувається вибухоподібно. У 1997-2004 рр. від людей у країнах Південно-Східної Азії були ізольовані декілька нових для людини варіантів вірусу грипу з HA вірусів птахів H5N1 та H9N2. Захворювання супроводжувались розвитком пневмоній з тяжким перебігом, які у 20-30 % хворих на грип H5N1 закінчувались летально. Захворювання поширювалося як зоонозне, на фоні масштабних епізоотій грипу, які спостерігалися на багатьох птахофермах цього регіону і супроводжувались масовою загибеллю від хвороби та забоєм птиці. Доведеної передачі такого грипу від людини до людини не було.

У 2003 р. на птахофермах Нідерландів, Бельгії та Данії епізоотичне поширення мав вірус грипу H7N7, який спричинив загибель десятків мільйонів курей. Паралельно були зареєстровані респіраторні захворювання людей, які починались з кон'юнктивіту і закінчувались одужанням. Один ветеринарний працівник загинув від масивної білатеральної пневмонії. Усі хворі мали контакт із птахами.

Узагальнюючи викладене, можна стверджувати, що віруси грипу А птахів з антигенною структурою H5N1, H9N2 і H7N7 характеризуються здатністю інфікувати людей. Маючи абсолютно нові для людини HA, вони можуть бути потенційними кандидатами у пандемічні штами.

Природний шифт вірусів грипу є непередбачуваним! Існує інша думка з приводу шифтової мінливості вірусу грипу А. Деякі вчені вважають, що шифт є наслідком послідовної заміни вірусів А/H1N1, А/H2N2, А/H3N2 по колу.

Вірусам грипу властивий також інший тип мінливості антигенної структури HA та NA-дрейф.

Антигенний дрейф. Дрейфові зміни не є якісними, радикальними, вони скоріше кількісні, тобто в складі певного гемаглютиніну, наприклад, H3,

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

замінюється одна або декілька амінокислот внаслідок точкових мутацій, що, безумовно, призводить до появи штамів з оновленими антигенними властивостями. Але такий оновлений варіант вірусу зберігає антигенну спорідненість з батьківським штамом, від якого він вже відійшов – дрейфував. Причиною антигенного дрейфу є звичайна селекція вірусів зі зміненими властивостями глікопротеїнів, які "вислизають" з-під дії колективного імунітету населення, що переохворіло, та має високий рівень антитіл проти певного штаму вірусу. Звичайно, в умовах тиску імунітету селективних переваг набуває той варіант вірусу, який "своєчасно" поновив свої поверхневі білки.

Послідовний дрейф зберігає вірус грипу як біологічний вид. Дрейфові зміни характерні як для вірусів грипу А, так і для вірусів грипу В, але значно меншою мірою. Внаслідок антигенного дрейфу з'являються варіанти збудника, що мають, як правило, епідемічне поширення: майже щорічне для вірусів грипу А та через 4-5 років для вірусів грипу В.

Насамкінець, з вірусами грипу пов'язане і явище рециркуляції збудника. Так, у 1977 р. епідемічного поширення набув вірус грипу А/Н1N1, який за антигенною структурою поверхневих глікопротеїнів нагадував штами, актуальні в п'ятдесяті роки ХХ сторіччя, а до деяких з них був тотожним. Вчені припускають, що майже незмінений збудник А/Н1N1 зберігався у замороженому стані десятки років до моменту проникнення якимось чином у людську популяцію. Вважають, що він міг зберігатися серед свійських тварин. Екологічні дослідження, проведені у 70-90-х роках ХХ сторіччя, показали, що антитіла до вірусу А/Н1N1 постійно знаходили в сироватках крові цих тварин.

З 1977 р. спостерігається одночасна циркуляція вірусів грипу А/Н1N1, А/Н3N2 і В на одній території, але з переважним домінуванням одного з них.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету з таксономії вірусів, в назві штамів збудників грипу людини відображають їх належність до типу А чи В, місце виділення, порядковий номер клінічного зразка, з якого вірус виділено, в журналі вірусолога та рік виділення, після чого в дужках вказують структуру поверхневих антигенів, але тільки для вірусів грипу А. Наводимо назви деяких штамів: А/Сідней/5/97/Н3N2, А/Нова Каледонія/20/99/Н1N1 або В/Гонконг/330/01. Ця інформація є дуже важливою для практичного лікаря з багатьох причин, а саме дозволяє:

- слідкувати за прогнозами наступних епідемій грипу;

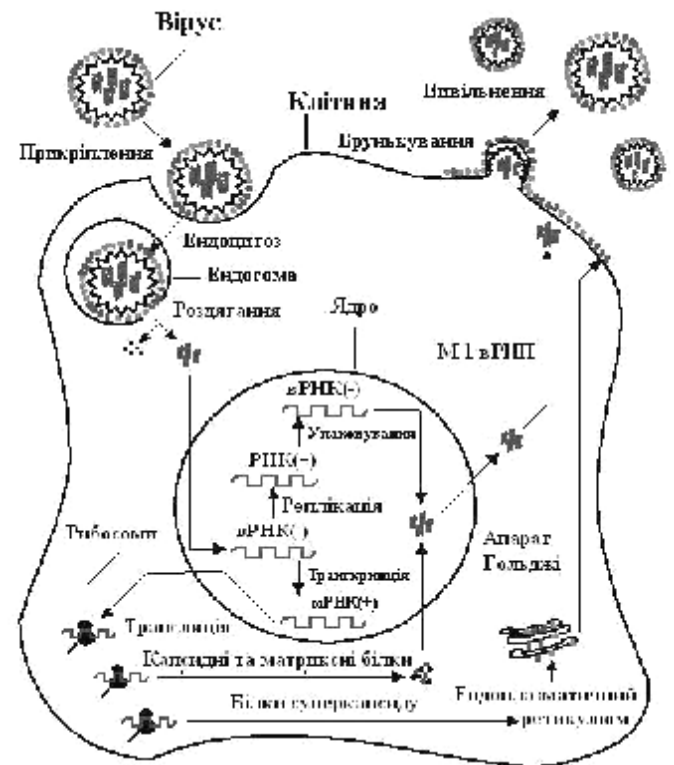
- зіставляти наукові прогнози зі штамовим складом вакцин, які пропонують для специфічної профілактики грипу;

- орієнтуватись в оновленні штамів, що входять до складу таких вакцин;

- своєчасно і правильно вибрати антивірусний препарат для хіміотерапії або хіміо-профілактики.

За антигенною мінливістю вірусів грипу спостерігають вчені міжнародних та регіональних центрів грипу, що розташовані в різних країнах світу, особливо в країнах Південно-Східної Азії, де найчастіше "народжуються" нові епідемічні штами.

**Репродукція та основи патогенезу.** Повний цикл репродукції вірусу грипу продовжується 6-8 годин, а "врожай" вірусу становить 103-104 віріонів. Репродукція вірусу грипу (мал. 3) починається з "пошуку" чутливої клітини, розпізнавання на її поверхні специфічних для вірусу клітинних рецепторів та прикріплення (адсорбції) до них. Цю найважливішу, лімітуючу всі подальші події репродукції, функцію виконує НА. Рецепторні сайти НА, які здійснюють процес прикріплення, є найбільш консервативними ділянками молекули. Більш того, щоб уникнути будь-яких несподіваних впливів, вони заглиблені до дна так званої "рецепторної кишені",



Мал. 3. Схема репродукції вірусів грипу ([www.mpi-magdeburg.mpg.de/.../index.en.html?pp=1](http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/.../index.en.html?pp=1))

яка виникає в процесі формування просторової структури HA. Оскільки процес прикріплення до чутливої клітини є визначальним, HA здійснює цю функцію, перебуваючи як в неактивованому стані, так і після протеолітичного розщеплення на дві субодиниці HA1 і HA2. В активованого HA рецепторні сайти знаходяться на N-кінці великої субодиниці HA1.

Доведено, що існує видова специфічність рецепторних сайтів вірусів грипу людини і тварин, яка пов'язана з різницею в амінокислотному складі HA: у вірусів грипу людини у положенні 226 субодиниці HA1 присутній затишок лейцину (Leu226), тоді як у вірусів птахів і коней на цьому місці знаходиться затишок глутаміну (Gln226). Визначені інші амінокислотні позиції у молекулі HA, які є додатковими детермінантами видової рецепторзв'язувальної специфічності.

Чутливими для вірусу грипу є циліндричні та бокалоподібні клітини з війками епітелію верхніх дихальних шляхів людини і більшості ссавців та птахів. Для деяких пташиних вірусів грипу чутливими є клітини епітелію кишечника. На поверхні чутливих клітин розташовані рецепторні структури, які представлені глікопротеїнами та гліколіпідами із залишками сілової кислоти. В нормі ці структури клітини є рецепторами для ліпідів низької щільності, з яких клітина синтезує для себе холестерин та інші ліпіди, що входять до складу її цитоскелету. Вірус грипу мімікрує і прикріплюється саме до цих рецепторів.

Процес прикріплення до чутливої клітини опосередковується не тільки видовою рецепторною специфічністю HA вірусу грипу, але залежить і від рецепторної специфічності клітин хазяїна. Наприклад, віруси грипу людини зв'язуються тільки з клітинними рецепторами, у яких кінцева сілова кислота поєднана з галактозою зв'язком 2'-6' (SA26, 6Gal). Віруси грипу птахів та коней взаємодіють з сілоолігосахаридами, що мають на кінці зв'язок 2'-3' (SA26, 3Gal). В олігосахаридних клітин епітелію верхніх дихальних шляхів людини домінує кінцева структура SA26, 6Gal, у клітинах трахеї коней та кишечника птахів – SA26, 3Gal, у свиней присутні олігосахариди обох типів.

Рецепторні сайти вірусу грипу та чутливої до нього клітини просторово збігаються, як ключ і замок. Спочатку відбувається прикріплення рецепторів в одному локусі, і тоді процес адсорбції ще є оборотним, потім в трьох і, далі, у більшій кількості позицій, що призводить до надійного прикріплення вірусу до клітинних рецепторів.

Проникнення вірусу грипу у клітину відбувається за механізмом рецепторного ендоситозу: віріон спочатку потрапляє у покриту клатрином вакуоль, яка в подальшому зливається з клітинною ендосоною, формуючи рецептосому. В рецептосомі завдяки ензимній дії HA віріон звільняється від рецепторів клітини для реалізації наступних механізмів проникнення в клітину. А саме, для ефективного проникнення необхідним є протеолітична активація або нарізання HA на дві субодиниці: HA1 та HA2 у вірусів типу А, В і HEF1 та HEF2 у вірусу грипу С. Ефективність такого протеолізу значною мірою залежить від наявності основних амінокислот в сайті активації HA та рН середовища (рН 5,0-5,5). Саме в рецептосомі складаються найсприятливіші умови для нарізання HA, оскільки середовище в ній закислене за допомогою АТФ-залежних протонних насосів ще при формуванні покритої клатрином вакуолі. В рецептосомі у достатній кількості присутні протеолітичні трипсиноподібні ферменти, які надані клітинною ендосоною. Утворений в результаті нарізання HA менший фрагмент – HA2 або HEF2 виконує функцію білка злиття. Маючи на своєму N-кінці гідрофобну послідовність з 10-15 амінокислот, HA2 занурюється в ліпідні структури мембрани рецептосомі і, після злиття з нею, зтягує поверхневу оболонку з віріону. Так, синхронно з проникненням, здійснюється наступний етап репродукції вірусу грипу – його "роздягання" до нуклеокапсиду, вкритого шаром матриксного білка.

Найважливішим моментом для роздягання є вже описана вище попередня протеолітична активація HA, яка складає основну детермінанту інфекційності вірусу грипу. Показано, що однакова послідовність структури як самого сайту розщеплення HA, так і конформації найближчих до сайту ділянок його молекули, призводить до формування загального антигенного епітопу нарізання HA у вірусів грипу різних підтипів, наприклад, H1, H2, H5, H6. Можливо, структура сайтів нарізання, як і рецепторних сайтів, визначає коло природних хазяїв вірусу грипу. Далі "роздягнута" субвіріонна структура транспортується до ядерної мембрани клітини, де відбувається другий етап "роздягання", в процесі якого нуклеокапсид звільняється від М-білка внаслідок злиття його гідрофобних амінокислотних послідовностей з ліпідами ядерної мембрани. Після повного "роздягання" нуклеокапсид вимагається в ядрі клітини, і ранні етапи репродукції вірусу (екліпс-фаза) є завершеними. Починаються процеси біосинте-



## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зу вірусспецифічних молекул, і першим з них є транскрипція вірусного геному.

Транскрипція геному у вірусів грипу відбувається у ядрі клітини за допомогою унікальної специфічної взаємодії – кооперації вірусних та клітинних транскриптаз. Як усі РНК-містки віруси з геномом негативної полярності, вірус грипу має власну транскриптазу (білок РВ1 в складі нуклеокапсиду). Але саме у нього вона не здатна ініціювати синтез іРНК та модифікувати 5'-кінець РНК-транскрипту метильованими "кепами". За цих умов вірус не може обійтись без допомоги клітинних транскриптаз, і, насамперед, без синтезованих клітиною "кепів". А серед власних білків реплікативно-транскриптазного комплексу вірусу грипу є така ендонуклеаза (РВ2), яка здатна відокремлювати ці "кеп-структури" від клітинних іРНК.

Транскрипція вірусного геному починається з "крадіжки": вірусспецифічна ендонуклеаза (білок РВ2) здійснює гідроліз донорської (клітинної) іРНК, відокремлюючи від неї "кеп" та ще 10-13 нуклеотидів з гідроксильною групою на 3'-кінці. Цікаво, що ендонуклеаза при цьому вибірково використовує метильовані "кепи" тільки тих клітинних іРНК, які синтезовані після, але не до зараження клітини вірусом грипу. "Вкрадений" олігонуклеотид з гідроксильною, а не фосфатною, як звичайні продукти гідролізу, групою на 3'-кінці виконує функцію затравки для подальшої елонгації транскрипції вже віріонною транскриптазою. Але специфічна ендонуклеаза тільки тоді залишає ланцюг РНК-транскрипту, коли транскриптазний комплекс надійно подовжується не менше, ніж на 10 нуклеотидів. Після термінації синтезу вірусспецифічного РНК-транскрипту віріонна транскриптаза модифікує його 3'-кінець, приєднуючи до нього поліаденілову послідовність.

Зрозуміло, що такий складний процес транскрипції іРНК вірусу може відбуватися тільки в ядрі клітини, де присутні необхідні вірусу клітинні транскриптази та інші ядерні ферментативні активності: метилтрансферазна, модифікуюча внутрішні аденілові залишки і така, що здійснює сплайсинг окремих фрагментів іРНК. Саме сплайсинг забезпечує формування альтернативних іРНК, транскрибованих з одного певного гена. Наприклад, іРНК для М2-білка вірусу грипу А є продуктом сплайсингу іРНК для М1-білка, те саме стосується іРНК для білка NS2.

Деякі іРНК вірусу грипу є біцистронними, коли одна іРНК несе інформацію про два білки. Так, з шостого фрагмента геному у вірусів грипу В транс-

крибується одна іРНК для нейрамінідазних білків NA та NB, яка потім транслюється у два білки із зсувом рамки зчитування. Біцистронність іРНК може реалізовуватись і за іншим механізмом: сьомий фрагмент РНК вірусу грипу В кодує два білки М1 і М2, але транскрибується з утворенням однієї іРНК, в якій присутні додаткові стоп-старт-кодони, тобто рамка зчитування для М2 розташована безпосередню за рамкою зчитування для М1.

Сплайсинг, зсув рамки зчитування іРНК пояснюють таке явище, коли 8 генів кодують 10 білків вірусів грипу А і В.

Трансляція вірусних білків відбувається в цитоплазмі клітини. Спочатку синтезуються ранні білки – це NP-, NS- та Р-протеїни, за ними – матриксний білок та, в останню чергу, поверхневі глікопротеїни. Трансляція ранніх та пізніх білків регулюється на рівні транскрипції їх іРНК. В перші години репродукції білки NP, NS1 та М1 виявляють в ядрі клітини, тобто мігрують до нього (зокрема, скупчення білка NS1 формують внутрішньоядерні включення) для виконання певних функцій, потім знов повертаються у цитоплазму клітини.

Синтез вірусспецифічних білків супроводжується їх післятрансляційною модифікацією або процесингом. Так, трансляція глікопротеїнів завжди починається з синтезу сигнального пептиду, який своїм гідрофобним кінцем занурюється до ліпідів мембран ендоплазматичного ретикулу. Завдяки цьому рибосоми, які синтезують поверхневі білки, стають зв'язаними з ендоплазматичним ретикуломом, то робить його в зараженій клітині "шершавим". По сітці канатів ендоплазматичного ретикулу синтезовані протеїни потрапляють до апарату Гольджі, протягуючись через його структури, набувають певних вуглеводних аранжувань, специфічної просторової структури, кінцевого складання ізольованих молекул у тримери NA і тетрамери NA. Останні належать на плазматичну мембрану клітини, модифікуючи її вірусними глікопротеїновими шипами, до яких згодом приєднується серцевина віріонів. Протеолітична активація NA здійснюється після виходу віріону клітинними протеазами. Післятрансляційний процесинг нейрамінідази визначається лише її глікозилуванням; сайту протеолітичної активації фермент немає.

Реплікація РНК, тобто синтез дочірніх геномів, відбувається в ядрі інфікованої клітини. Спочатку синтезується комплементарний геном у РНК+-транскрипт, який є антигеномом або матрицею для подальшого синтезу нових геномів для вірусних "нащадків". Антигенами, як і геноми вірусу грипу,

ніколи не виявляються у вільному стані, вони завжди асоційовані з чотирма внутрішніми вірусспецифічними білками (NP, PA, PB1, PB2). Останні здійснюють процес реплікації геному та його транскрипцію. Механізм, який регулює альтернативне використання одного набору білків реплікативно-транскриптазного комплексу, детально не з'ясований. Можливо, на початку інфекції, коли транскрипція тільки починається, цих білків ще мало, і вони не накопичуються у вільній формі, бо каталізують транскрипцію. І до того часу, поки концентрація новосинтезованих білків не досягне певного критичного рівня, апарат забезпечення синтезу РНК продовжує працювати на транскрипцію. При досягненні критичної концентрації один або декілька вільних нуклеокапсидних білків з'єднуються з матрицею і починається процес реплікації. Репліковані дочірні молекули РНК асоціюються з внутрішніми білками, утворюючи нуклеокапсида. Виснаження пулу вільних нуклеокапсидних білків призводить до переключення ферментів реплікативно-транскриптазного комплексу знов на транскрипцію. Надалі дочірні нуклеокапсида мігрують до цитоплазми клітини, а саме – до місць розташування М-білка.

Матриксний протеїн виконує важливу роль медіатора або посередника при збиранні (асемблюванні) вірусних часток. Збирання супроводжується інкорпорацією М-білка до тієї частини клітинної мембрани, яка вже модифікована вірусними поверхневими глікопротеїнами. З іншого боку, нуклеокапсида вірусу, зібрані в ядрі, впізнають М-білок і, як вже підкреслювалось, прямують від ядерної оболонки через цитоплазму клітини до цієї ж ділянки плазматичної мембрани. Індивідуальні сегменти нуклеокапсиду вкладаються у віріон не безладно, а тандемно і цілком впорядковано. Можливо, існує механізм, який регулює набір сегментів до кожного віріону, але вірогідні також помилки. Таким чином, завдяки посередництву М-білка біля плазматичної мембрани збираються всі вірусспецифічні компоненти і починається їх вихід з клітини за механізмом брунькування.

Вихід вірусу з клітини здійснюється шляхом брунькування через мембрану клітини, супроводжується набуттям двошарової ліпідної оболонки з глікопротеїнами та формуванням зрілих вірусних часток. На етапі виходу дочірніх вірусних часток найважливішу роль відіграє NA, попереджуючи агрегацію між собою окремих віріонів (рецепторні центри NA одного віріону можуть приєднуватись до залишків сілової кислоти в складі поверхне-

вих білків другого – утворені кластери нежиттездатні). Не виключено, що активність NA проявляється вже в процесі міграції глікопротеїнів через ендоплазматичний ретикулум, тому новоутворені глікопротеїни вірусної оболонки, що виносяться на клітинну мембрану, мають спочатку вуглеводи без залишків сілової кислоти. Захист віріонів від агрегації при їх виході з клітини є вже достатньою основою для існування такого ферменту, як NA, у вірусів грипу. Усе наведене вище дозволяє схематично відтворити процес репродукції вірусу грипу. Деякі етапи репродукції вивчені детально, а деякі певною мірою умовні.

**Патогенез.** Вхідні ворота збудника грипоної інфекції – верхні дихальні шляхи (ВДШ), механізм передачі його від людини до людини – повітряно-крапельний. З крапельками слизу під час кашлю або чхання хворої на грип людини збудник у величезній кількості викидається у повітря на відстань до 3-3,5 м. Чутливими до вірусу грипу є клітини циліндричного епітелію з війками слизової оболонки ВДШ. Але для їх інфікування вірус грипу має спочатку потрапити до ВДШ людини, перебороти неспецифічні фактори захисту, що містяться у слизі дихальних шляхів, і до яких, передусім, належать термостабільні та термолабільні  $\alpha$ -,  $\beta$ -, і  $\gamma$ -інгібітори NA вірусу, секреторні противірусні імуноглобуліни класу А (IgA), ендогенний інтерферон (ІФН) тощо.

Поетапно в чутливих клітинах відбувається репродукція вірусу та формування первинного вогнища інфекції. Слід ще раз підкреслити, що для ефективного інфікування клітин і розвитку первинного вогнища інфекції велику роль відіграє протеолітичне нарізання NA вірусу трипсиноподібними ферментами хазяїна. Без такої протеолітичної активації неможливе "роздягання" вірусу та здійснення подальших етапів його репродукції. З іншого боку, в інфікованому організмі має місце індукована збудником активація протеолітичних ферментів хазяїна (внаслідок запального процесу), в тому числі ферментів фібринолізу. Складається замкнене коло: ферменти хазяїна підвищують інфекційну активність вірусу, а вірус активує протеолітичні ферменти хазяїна.

Повний цикл репродукції вірусу грипу триває 6-8 годин, при цьому з клітини виходить від 1000 до 10 000 дочірніх вірусних часток, які інфікують нові клітини ВДШ, та інфекційний процес продовжується. Вірус накопичується в організмі в геометричній прогресії, тобто за добу кількість вірусних часток може досягти  $10^{27}$ .

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Найчастіше віруси грипу в клітині формують продуктивну гостру цитолітичну інфекцію, внаслідок якої клітина гине. Продукти клітинного розпаду, уламки клітин та накопичені вірусні білки швидко спричиняють інтоксикацію організму, що проявляється розвитком сильного головного, кісткового та м'язового болю, загальною слабкістю.

Початок клінічних проявів інфекції з симптомів інтоксикації є безумовною особливістю грипу, яка відрізняє його від інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Токсичні білки вірусу підвищують проникність стінок кровоносних судин, в тому числі капілярів, та їх ламкість, що разом зі зсувом системи згортання крові в бік фібринолізу призводить до розвитку геморагічного синдрому та порушення мікроциркуляції крові. Тяжким наслідком таких процесів може бути розвиток токсичного геморагічного набряку легенів з високою ймовірністю летальних наслідків.

У виникненні циркуляторних порушень при грипі важливу роль відіграє також нейротоксична дія вірусу та його нейротропність. Порушення в діенцефальній ділянці мозку проявляються фазовими розладами вегетативної нервової системи – симпатичної та парасимпатичної: гіпертензія змінюється на гіпотензію, тахікардія – на брадикардію, підвищується секреція слизу в дихальних шляхах, збільшується потовиділення.

Внаслідок інтоксикаційних порушень мікроциркуляції центральної нервової системи (ЦНС) виникає гіперсекреція спинномозкової рідини, порушується ліквородинаміка, підвищується внутрішньочерепний тиск і може статися набряк мозку. Але найчастіше уражаються м'які мозкові оболонки та судинні сплетення, де можна виявити антигени вірусу грипу. Розлади в нервових клітинах посилюються індукованим вірусом перекисним окисненням ліпідів, на які особливо багаті клітини ЦНС. В окремих випадках не виключена персистенція збудника в клітинах ЦНС з подальшим розвитком паркінсонізму.

Репродукція вірусу в клітинах слизової оболонки ВДШ призводить до формування місцевого запального процесу, який разом з некрозом і десквамацією інфікованих клітин епітелію супроводжується появою катаральних ознак грипу через 1-2 дні після появи симптомів інтоксикації. Запалення призводить до міграції лейкоцитів, утворення ними вільних радикалів і активації протеолітичних ферментів. Розвиток первинного вогнища інфекції супроводжується потрапленням вірусу в кров, внаслідок чого розвивається віру-

семія. Дуже швидке її виникнення може в деяких випадках спричиняти інфекційно-токсичний шок з розвитком серцево-судинної недостатності та смерті хворого. Вірусемія призводить до формування вторинних вогнищ грипової інфекції в організмі, в тому числі в органах ретикуло-ендотеліальної системи. Набряк, вогнищеві крововиливи виникають також в печінці, але, як правило, це не супроводжується розвитком жовтяниці та збільшенням печінки. Між тим, після перенесеного грипу, частіше у дітей, може розвиватися синдром Рея – гостра енцефалопатія та ліпідна дистрофія печінки. Схематично патогенез грипу наведено на мал. 4.

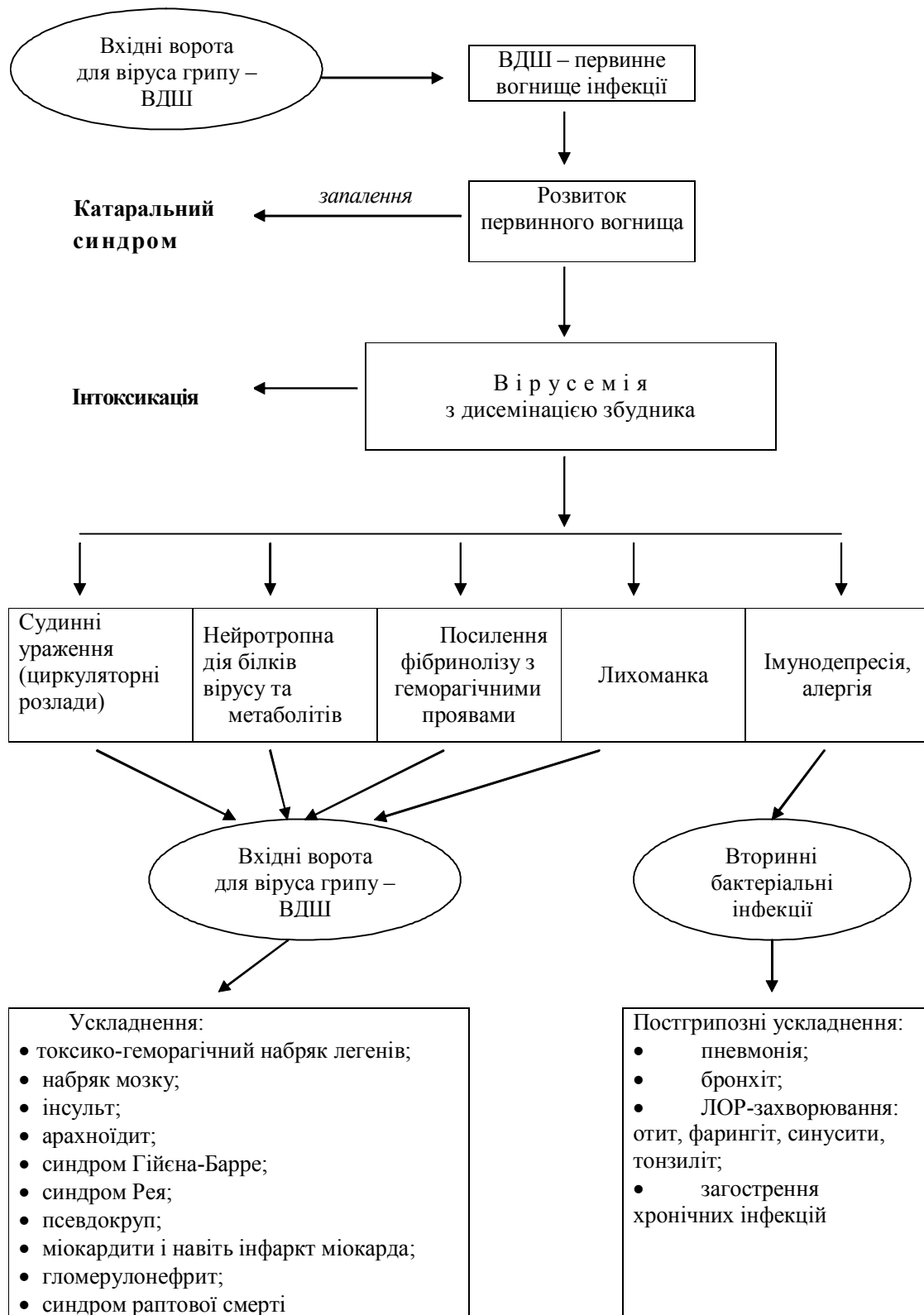
Вірус видаляється з організму нирками. Грипові імунні комплекси, фрагменти заражених клітин сенсibiliзують ниркові тканини, що може з часом спричинити виникнення гломерулонефриту. При цьому пусковим моментом може бути навіть переохолодження. Інфекційно-алергічні процеси можуть виникати при грипі в ендокарді.

У патогенезі грипу відзначається транзиторний імунодефіцит: порушується функція натуральних кілерів; внаслідок дії деяких білків вірусу (НА, NS1, МІ), які мають амінокислотні послідовності, схожі на такі у вазоактивних інтестинальних пептидів – антагоністів Т4-лімфоцитів, суттєво пригнічується функція Т-лімфоцитів/хелперів; різко знижується нейтрофільний фагоцитоз. Імунодефіцитний стан продовжується близько місяця. Імунодепресія спричиняє можливий розвиток бактеріальних ускладнень, активацію вогнищ хронічних інфекцій.

Загальна резистентність організму до будь-яких чужинних білків, в т.ч. вірусу грипу, формується з неспецифічних та специфічних факторів. Специфічний протигриповий імунітет реалізується за допомогою лімфоцитів і поділяється на гуморальний та клітинний.

Гуморальний імунітет реалізується активованими В-лімфоцитами та імуноглобулінами, що ними продукуються. Особливості специфічного імунітету полягають у тому, що як Т-, так і В-лімфоцити мають спеціальні рецептори для розпізнання антигену та здатні відрізнити свої антигени від чужих. Після цього включаються механізми продукції антитіл, що мають властивість зв'язувати саме ті антигени, що викликали їх утворення.

Специфічні антитіла – це імуноглобуліни, які являють собою білки плазми крові. Розрізняють п'ять класів імуноглобулінів людини: IgA, IgM, IgG, IgE та IgD. В імунному захисті від грипу найбільшу роль відіграють перші три класи.



Мал. 4. Патогенез грипу.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

IgA існує в двох формах – сироватковий та секреторний, останній "працює" на слизових оболонках дихальних шляхів, що дуже важливо для повноцінного місцевого захисту від грипу біля вхідних воріт інфекції. У зв'язку з цим не менш важливим є питання про інфікуючу дозу вірусу грипу. Скільки вірусних часток може викликати інфекційний процес? Одна? Десять? Сто? Мільйон? Питання інфікуючої дози при грипі на сьогодні залишається невирішеним. Проте цілком ймовірно, що коли в організм людини потрапляє декілька десятків вірусів, інфекційний процес може й не розвинути – спрацюють захисні фактори біля вхідних воріт інфекції.

IgM локалізує віруси у вхідних воротах інфекції та стимулює фагоцитоз, забезпечуючи місцеву резистентність до інфекції. Першим з усіх імуноглобулінів при первинному вторгненні антигену утворюється IgM. Специфічність його невисока. Присутність його в організмі свідчить про те, що людина вперше стикається з антигеном. Основною його функцією є залучення фагоцитуючих клітин у місця локалізації антигену та активація фагоцитозу. Однак тривалість життя IgM невисока.

Найбільш повноцінний захист від грипу забезпечується високим рівнем специфічних протигрипозних IgG. Цей клас імуноглобулінів становить близько 70% всіх сироваткових імуноглобулінів. IgG є основним антитілом вторинної імунної відповіді. Основною біологічною функцією IgG є захист організму від збудників інфекційних хвороб та продуктів їх життєдіяльності.

Після згасання імунної відповіді в організмі залишається специфічна імунологічна пам'ять. Наявність цієї пам'яті дозволяє імунній системі набагато швидше реагувати на вторгнення в організм "знайомого" антигену. Матеріальною основою імунологічної пам'яті є T- і B-лімфоцити пам'яті, що вже стикалися з певним антигеном, тобто вже, так би мовити, "обізнані", що й як. При повторному інфікуванні механізм імунного захисту спрацює набагато швидше, отже, специфічні антитіла проти вірусу утворюються швидше і в більш високих титрах, ніж при первинній імунній відповіді.

Клітинний імунітет тісно пов'язаний з усуненням інфекції, викликаної вірусом грипу. Оскільки більшість вірусних антигенів експресуються на клітинних мембранах ще до завершення повного циклу репродукції вірусу, то лізис, викликаний імунними клітинами, може виникати досить рано і тим самим переривати життєвий цикл вірусу як в окремих клітинах, так і зменшувати поширення вірусу в уражених органах в цілому. T-лімфоцити

найчастіше беруть участь у клітинно-опосередкованому імунітеті. Це два типи клітин – регуляторні T-хелпери і цитотоксичні T-лімфоцити, що лізують інфіковані вірусом клітини.

Враховуючи факт існування та широкого практичного використання протигрипозних вакцин, імунітет проти грипу можна поділити на постінфекційний та поствакцинальний. Постінфекційний протигрипозний імунітет складається як з місцевого – у дихальних шляхах (вхідні ворота інфекцій), так і з гуморального – у сироватці крові. Однак захворювання на грип призводить до тимчасового (іноді до трьох місяців) виникнення в організмі вторинного імунодефіциту, який характеризується стійким зниженням кількісних та функціональних показників імунітету. Саме вторинний імунодефіцит після перенесеного захворювання на грип є причиною розвитку або загострення хронічних інфекційних та запальних процесів в організмі.

Характеристика поствакцинального протигрипозного імунітету залежить, перш за все, від характеристики вакцини. Найширшого застосування в світі набули інактивовані протигрипозні вакцини (ІГВ). Ці вакцини формують в організмі високий рівень гуморальних антитіл класу IgG до НА всіх штамів, які входять до їх складу. ІГВ приводять до утворення захисних рівнів антитіл у 95-97 % щеплених осіб. Захисним титром антитіл при грипі вважається такий, що вищий або дорівнює 1:40 в реакції гальмування гемаглютинації (РГТА). Захисні рівні антитіл до вірусів грипу після щеплення ІГВ утримуються приблизно впродовж 0,5-1 року, поступово знижуючись. Знання цього факту важливо для розуміння того, коли саме оптимально проводити щеплення проти грипу. В Україні найкращими місяцями для проведення щеплень проти грипу є жовтень та листопад. Імунітет формується, як правило, через 3 тижні після щеплення. Коли організм зустрічається з вірусом вже не вперше, то достовірно наростання титрів антитіл іноді реєструється вже через 4 дні після вакцинації, проте високий їх захисний рівень все ж таки формується через 14 днів. Отже, на весь період ризику виникнення епідемії грипу щеплена людина стає захищеною.

Застосування ІГВ зазвичай не спричиняє вироблення IgA у ВДШ. Живі вакцини, які на сьогодні використовуються досить обмежено, імітують інфекційний процес без клінічних проявів і приводять до формування як гуморального, так і місцевого імунітету біля вхідних воріт інфекції, обумовленого, перш за все, IgA та сенсibilізованими вірусом ЦТЛ.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Слід окремо зупинитися на вікових аспектах імунної відповіді на вакцинацію чи перенесене захворювання на грип. В осіб, молодших за 60 років, рівні антитіл після щеплень проти грипу, як правило, вищі, ніж в осіб, старших за 60 років. За результатами численних спостережень припускають, що імунна відповідь після вакцинації проти грипу може знижуватися з віком. Вважають, що імунодефіцит, пов'язаний зі старінням, залежить від поступової інволюції тимуса, що призводить до недостатнього вироблення Т-клітин, тоді як В-клітини залишаються без змін. В осіб похилого віку змінюється не тільки кількість, але й якість клітин Тх. З віком виявлено зміни у підкласах антитіл, що виробляються у відповідь на вакцинацію. Порівняно з особами молодого віку, в людей похилого віку активовані лімфоцити виділяють менше інтерлейкіну-2. Зміни у профілі цитокінів можуть бути відповідальними за вікові зміни у відносних кількостях специфічних антитіл підкласів IgG.

Цікавим є питання про так званій перехресний імунітет при грипі. Детальне вивчення цього питання показало, що перехресні антитіла до різних штамів у межах одного підтипу утворюються лише в 10 % випадків. Отже, захисної дії вони мати не можуть, бо кількість їх недостатня. Цей факт вимагає щорічної імунізації проти грипу в умовах зміни штамового складу вакцин.

Не всі люди однаково реагують на введення протигрипозних (а також інших) вакцин. У всій популяції щеплених існує 3-7 % осіб, які майже не реагують на імунізацію утворенням специфічних антитіл. Це так звані "рефрактерні" особи. На це слід зважати, вивчаючи імунологічну, а також епідеміологічну ефективність протигрипозних вакцин.

Не можна обминути увагою досить нову науку – археологічну серодіагностику. Йдеться про ретроспективне визначення етіології, а саме типу збудника епідемій, що викликав захворювання на грип в людей у XIX сторіччі. У США в банку крові зберігаються зразки крові людей, які жили більше сторіччя тому. Визначення антитіл до сучасних вірусів грипу у сироватках крові, взятих у людей понад 100 років тому, показало, що ще тоді були епідемії, викликані вірусом А/Н3N2. Отже, цей вірус не з'явився у 1968 році, як вважали, а існував у людській популяції раніше. Можливо, цей факт потребує перегляду існуючих теорій про циклічний характер мінливості вірусу грипу. Можливо також, що події останніх років XX сторіччя та пандемія 2009 року, суттєво вплинуть на сформовану ще в 70-ті роки минулого століття концепцію ре-

сортантного походження пандемічних штамів, принаймні суттєво її доповнить та розширить.

### Література

1. Грип та його профілактика: Навчальний посібник / За ред. Дзюблик І.В., Широбокова В.П. – К., 2005. – 194 с.
2. Вирусология: В 3-х т. Т.2: Пер. с англ. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа, при участии Р. Ченока, Б. Ройзмана, Дж. Мелника. Р. Шоупа. – М: Мир, 1989. – С. 446-486.
3. Каверин Н.В., Смирнов Ю.А. Межвидовая трансмиссия вирусов гриппа А и проблема пандемий // Вопросы вирусологии.- 2003.- № 1. – С. 4-10.
4. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2008.- С. 382-393.
5. Мироненко А., Скуратовська О. Тенденції епідемічного процесу грипу та підходи до його контролю // Ліки України.- 2005.- № 10.- С. 85-87.
6. Connor R.I., Kawaoaka Y.,m Werster R.G. Receptor specificity in human, avian equine H2 and H3 influenza virus isolates // Virology.- 1994.- Vol. 205.- P. 17-23.
7. Julie S. History of Flu Epidemics // <http://www.bellaonline.com/articles/art15764.asp>
8. Jun Shen, Jianpeng Ma, Qinghua Wang. Evolutionary Trends of A(H1N1) Influenza Virus Hemagglutinin Since 1918 // <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007789;jsessionid=B6083E0206E63A3BF0895670A678D539>
9. Outbreaks of Avian Influenza A (H5N1) in Asia and Interim Recommendations for Evaluation and Reporting of Suspected Cases --- United States, 2004 // CDC. Morbidity and mortality world report . – 2004.- Vol. 53, № 5. – P. 97-100
10. Southeast Asia Avian Flu Outbreak 2003-2004// Available at: [http://www.ringsurf.com/online/2215-southeast\\_asia\\_avian\\_flu\\_outbreak\\_2003\\_2004.html](http://www.ringsurf.com/online/2215-southeast_asia_avian_flu_outbreak_2003_2004.html)
11. The Influenza (Flu) Viruses // <http://www.cdc.gov/FLU/about/viruses/index.htm>
12. Tranpuz A., Prabhu R.M., Smith T.F. et al. Avian influenza: a new pandemic treat? // Mayo Clin. Proc.- 2004.- Vol. 79.- P. 523-530.<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5305a1.htm>
13. 2009 H1N1 Flu // <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

### HUMAN INFLUENZA VIRUSES AND FLU: A MODERN VIEW ON AN ETIOPATHOGENESIS

I.V. Dzyublyk, V.P. Shyrobokov, S.I. Klymnyuk

*SUMMARY. Morphology and ultrastructure of human influenza viruses are presented in this article. Features of their reproduction and the genetic interactions, which cause appearance of new viral strains, basic mechanisms of viral pathogenesis causing flu development have been described. The short history of influenza pandemics and epidemics is demonstrated. Key words: influenza, influenza viruses, hemagglutinin, neuraminidase, reproduction, a influenza pathogenesis.*