

VIRAL VECTORS. STUDY AND RESEARCH OF DNA AND RNA CONTAINING VIRUSES.

Boretskaya A.S.

Fergana Medical Institute of Public Health

Assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Fergana, Republic
of Uzbekistan.

Abstract: Today, the study of viral vectors is an integral part of the development of gene therapy. Thanks to them, it has become possible to cure patients with severe hereditary and oncological diseases, as well as to create new generation vaccines

Key words: Viruses, Viral Vectors, Gene Therapy, Vaccination.

ВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ. ИЗУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ ДНК И РНК СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ.

Борецкая А.С.

Ферганский медицинский институт общественного здоровья

ассистент кафедры “Микробиология, вирусология и иммунология” г. Фергана
Республики Узбекистан.

Аннотация: На сегодняшний день изучение вирусных векторов является неотъемлемым звеном в развитии генной терапии. Благодаря им стало возможным излечение пациентов с тяжелыми наследственными и онкологическими заболеваниями, а также создание вакцин нового поколения

Ключевые слова: вирусы, вирусные векторы, генная терапия, вакцинопрофилактика.

Актуальность: в последние годы во всем мире пристальное внимание исследователей и практических врачей – неонатологов, акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов – уделяется комплексу проблем, связанных с изучением заболеваний, связанных с вирусными заболеваниями иммунной системы в норме и при вирусных заболеваниях функционированием ее при патологических состояниях в перинатальном периоде, раннем детском, подростковом возрасте при старении.

Изучение в иммунологии показывают, что последние достижения клинических дисциплин что патогенез многих заболеваний связан с функционированием иммунной системы человека. [1, 6,]. Различные факторы внешней среды и современные методы исследования приводит к серьезному нарушению функционирования иммунной системы и изменение иммунного статуса организма человека. [3, 8]. Все эти обстоятельства связано с тем, что иммунная система очень уязвима к повреждающим факторам ДНК и РНК вирусов и является основной целью для исследования [3, 5]. Нарушение функционирования различных звеньев иммунной системы приводит к увеличению

аутоиммунных, аллергических, неинфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний, которые характеризуются быстрым прогрессированием, частой рецидивами, изменением классического течения заболевания. отсутствие клинического ответа на проводимую фармакотерапию [2, 5]. Согласно классификации, выделяются следующие типы вирусных векторов: 1. РНК-содержащие вирусы: ретровирусы (онкоретровирусы, лентивирусы и др.) 2. ДНК-содержащие вирусы: аденовирусы, вирусы герпеса, аденоассоциированные вирусы.

Ретровирусы (РНК-содержащие) Это небольшие РНК-содержащие вирусы, способные заражать только делящиеся клетки, в которых они репродуцируются. Геном вируса изменен так, чтобы избежать экспрессии вирусных белков в зараженных клетках, что предотвращает развитие иммунного ответа против этих клеток. Поскольку эти вирусы заражают только делящиеся клетки, ретровирусные векторы используют в основном для трансдукции клеток *ex vivo* или для экспериментального лечения злокачественных новообразований. С помощью ретровирусных векторов обычно осуществляют трансдукцию клеток больного *ex vivo* или векторы вводят непосредственно в ткани. Первый подход требует выделения клеток больного и поддержания их в культуре зараженных клеток ретровирусным вектором и последующего введения клеток больному. Так пытались модифицировать лимфоциты и стволовые кроветворные клетки при недостаточности аденозиндезаминазы (Parkman et al., 2000) и семейной гиперхолестеринемии (Grossman et al., 1994). Аналогичным образом поступали, чтобы вызвать экспрессию иммуномодуляторов в опухолевых клетках (Lode and Reisfeld, 2000).

Прямую инъекцию ретровирусных векторов пробуют применять в основном для лечения солидных опухолей (Gomez-Navarro et al., 1999). Поскольку вирус встраивается в клеточный геном, причем случайным образом, существует риск возникновения мутации. Например, встраивание вируса может изменить функцию гена, регулирующего деление клеток, что приведет к нежелательным последствиям. Способные к репродукции ретровирусы обладают некоторой канцерогенностью, однако, этого не наблюдается у ретровирусных векторов, лишенных такой способности.

ДНК-содержащие вирусы Аденовирусы Аденовирусы - это микроорганизмы сферической формы, диаметр которого составляет 70-90 нм. Они содержат линейную двухцепочечную ДНК и способны к репродукции независимо от деления клетки-хозяина. Аденовирусные векторы обеспечивают эффективную трансдукцию как делящихся, так и неделящихся клеток с последующей экспрессией трансгенов. Можно использовать разные пути введения, например, внутривенный, внутрибрюшинный, внутрипузырный, внутричерепной, интраторакальный, а также инъекцию в желчные пути или непосредственно в паренхиму органа. Многообразие путей введения позволяет выбрать наилучший для выбранной мишени. Аденовирусные векторы имеют два существенных недостатка. Во-первых, после заражения клетки вирусный геном не встраивается в ДНК клетки, поэтому длительной экспрессии трансгена не происходит. Во-вторых, аденовирусная инфекция активирует как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета, что ведет к уничтожению трансфицированных клеток и снижает эффективность повторного введения вектора. Побочные эффекты аденовирусных векторов также объясняются иммунным ответом. Аденовирусы заражают широкий круг делящихся и неделящихся клеток, поскольку рецепторы для вирусов Коксаки и аденовирусов имеются почти у всех клеток. Лишь у некоторых клеток этих рецепторов

мало или они недоступны. Существуют способы изменения тропности аденовирусов (Wickham, 2000). Использование антител двойной специфичности к нитям вируса и мембранным белкам клетки позволяет блокировать естественную тропность вируса и перенаправить его на определенный тип клеток. Для изменения тропности или облегчения взаимодействия с клетками можно с помощью методов генной инженерии модифицировать вирусные нити или их концевые головки (Douglas et al., 1999). Наконец, можно использовать адаптерные белки, например химерный белок, содержащий последовательности эпидермального фактора роста и рецептора вирусов Коксаки и аденовирусов. Это облегчает связывание вируса с клетками, экспрессирующими рецептор эпидермального фактора роста (Dmitriev et al., 2000). В настоящее время проводится много клинических испытаний, в которых аденовирусные векторы применяют для лечения как наследственных, так и приобретенных заболеваний. При лечении наследственных заболеваний одним из недостатков является непродолжительность экспрессии трансгенов и иммунный ответ на зараженные клетки. Внехромосомная локализация аденовирусного генома в клетке ограничивает продолжительность экспрессии трансгенов в активно делящихся клетках (например, клетках костного мозга или эпителия), так как деление клеток не сопровождается репликацией трансгена. Аденовирусные векторы, как способные, так и не способные к репродукции, могут найти применение в лечении злокачественных новообразований.

В связи с этим возрастает интерес к препаратам, влияющим на иммунную систему организма и оказывающим комплексное действие с учетом уровня и степени поражения иммунной системы [1, 7]. Несмотря на большие успехи в разработке химических препаратов, по-прежнему сохраняется интерес к препаратам растительного происхождения и их активному компоненту, обладающему иммуностропной активностью, в том числе для лечения хронических и длительно протекающих заболеваний [8].

По данным ВОЗ (2019 г.), около 130 стран мира имеют официальные программы, использующие традиционную медицину для лечения заболеваний. Изучение веществ, используемых в народной медицине разных этнических или культурных групп (этнофармакология), вносит значительный вклад в открытие и развитие современных методов лечения [2, 8]. Некоторые растительные лекарственные средства, используемые во всем мире, хорошо известны своим противоинфекционным действием, не только за счет непосредственного воздействия на возбудителя, но и за счет стимуляции естественных защитных механизмов хозяина [3]. В последние время в мире активно исследуется применение растительных иммуномодуляторов, в том числе для пациентов с COVID-19 [4, 6].

Заключение.

На сегодняшний день применение вирусных векторов является неотъемлемой частью прогресса в лечении широкого спектра заболеваний. К ним относятся наследственные, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Но несмотря на это, подобные методики нуждаются в повышении эффективности, так как наблюдается кратковременность экспрессии «терапевтического гена». Зачастую системы вирусных векторов бывают небезопасны. Не стоит забывать о защитной системе клеток - апоптозе, который сопровождается инактивацией генно-терапевтических конструкций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:



Айала Ф., Кайгенр Дж. Современная генетика: в 3-х т. // Пер. с англ.: - М.: Мир, 2009. – 295 с.;

Клиническая фармакология по Гудману и Гилману // Под общей редакцией А.Г. Гилмана. Ред-ры: Дж. Хардман, Л. Лимберд, 1 том. Издательский дом «Практика». 2016. – 520 с.;

МакКонки Э. Геном человека // М.: Техносфера. 2015. – 287 с.;

Уильямс С. Клаг, Майкл Р. Каммингс. Основы генетики // 8-е издание, - М.: Техносфера. 2015. – 944 с.;

Уильямс С. Клаг, Майкл Р. Каммингс. Основы генетики // 8-е издание, - М.: Техносфера. 2015. – 944 с.; Sancar A. et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. // Annu. Rev. Biochem, 2009.