

**Противовирусный  
иммунитет**

**РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. Н.И.ПИРОГОВА**

**КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ**

# Противовирусный иммунитет

- Это способ защиты организма от генетически чужеродных инфекционных агентов - вирусов
- **Противовирусный иммунитет** -
  - постинфекционный или поствакцинальный - это активный способ формирования иммунитета
  - введение вирус-нейтрализующих антител - это пассивный иммунитет
- **2** группы факторов защиты определяют как
- **Врожденный иммунитет** и
- **Адаптивный иммунитет**

# Основные факторы противовирусной защиты организма

- Факторы врожденного иммунитета (действуют на ранних стадиях инфекции)
- Интерфероны  $\alpha/\beta$ ,
- **НК**-клетки,
- Макрофаги
  
- Факторы адаптивного иммунитета
- Антитела (иммуноглобулины, **Ig**),
- Иммунокомпетентные клетки:  
**CD4 +** (Т-хелперы) и **CD8+** (Т-цитотоксические лимфоциты, ЦТЛ), а также цитокины (медиаторов воспалительного и иммунного ответа)

# Противовирусный иммунитет

Направлен на

- Защиту клетки от проникновения генетической информации вируса и
- Подавление репродукции вируса в инфицированной клетке

# Врожденный иммунитет интерфероны I типа

- **Тип 1: IFN  $\alpha$**  (лейкоцитарный), кодируется **13** генами на хромосоме **9**
- **IFN  $\beta$**  (фибробластный), кодируется **1** геном на хромосоме **9**

**IFN  $\tau$  /  $\epsilon$**  (трофобластный):

**Интерфероны Типа 1 способны:**

- предотвратить внедрение вируса в клетку
- инициировать синтез ферментов, нарушая синтез вирусной РНК и синтез белка вируса в клетке
- модулировать активность **NK**-клеток

# IFN $\alpha$ и IFN $\beta$

Вирусная инфекция вызывает синтез **IFN $\alpha/\beta$** , которые

- активируют противовирусные механизмы в соседних клетках, а также
- активируют ряд генов, ответственных за эффект прямой противовирусной активности

## Примеры:

- блокада трансляции вирусной РНК,
- запуск апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) через **Bcl-2** и каспаза-зависимые механизмы
- активация РНК-эндонуклеазы, что приводит к деструкции вирусной РНК

# Вирус-инфицированные клетки

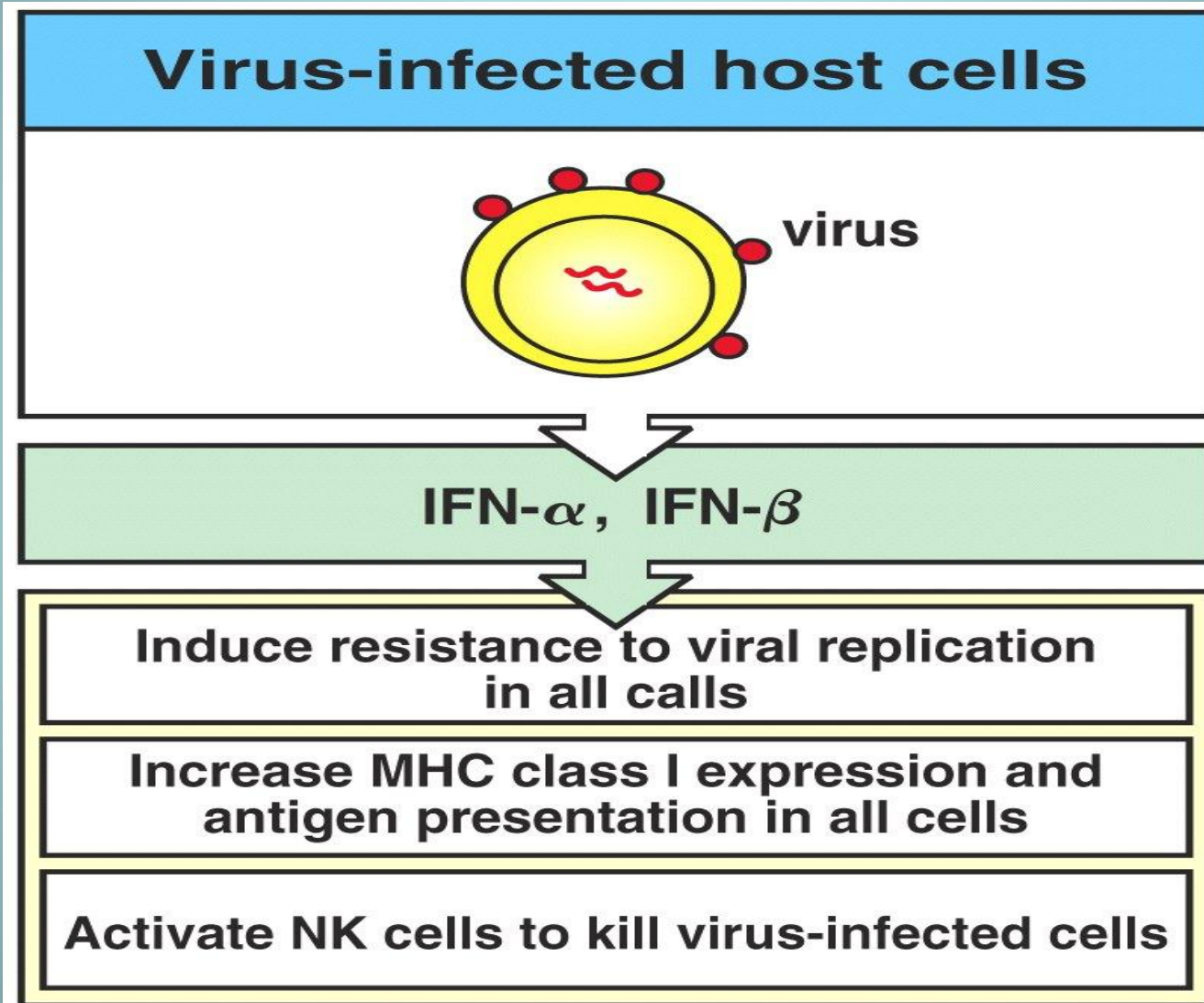
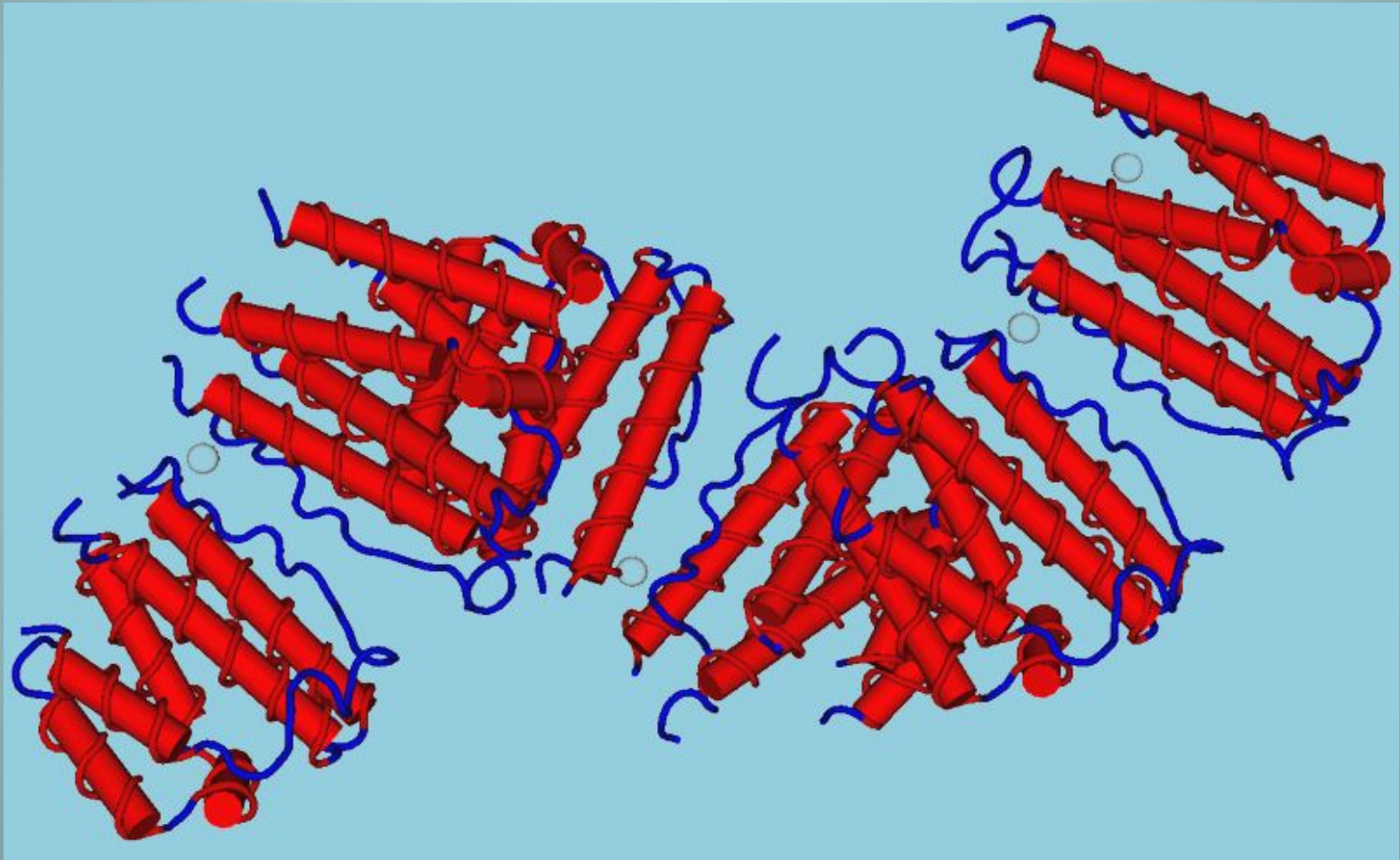


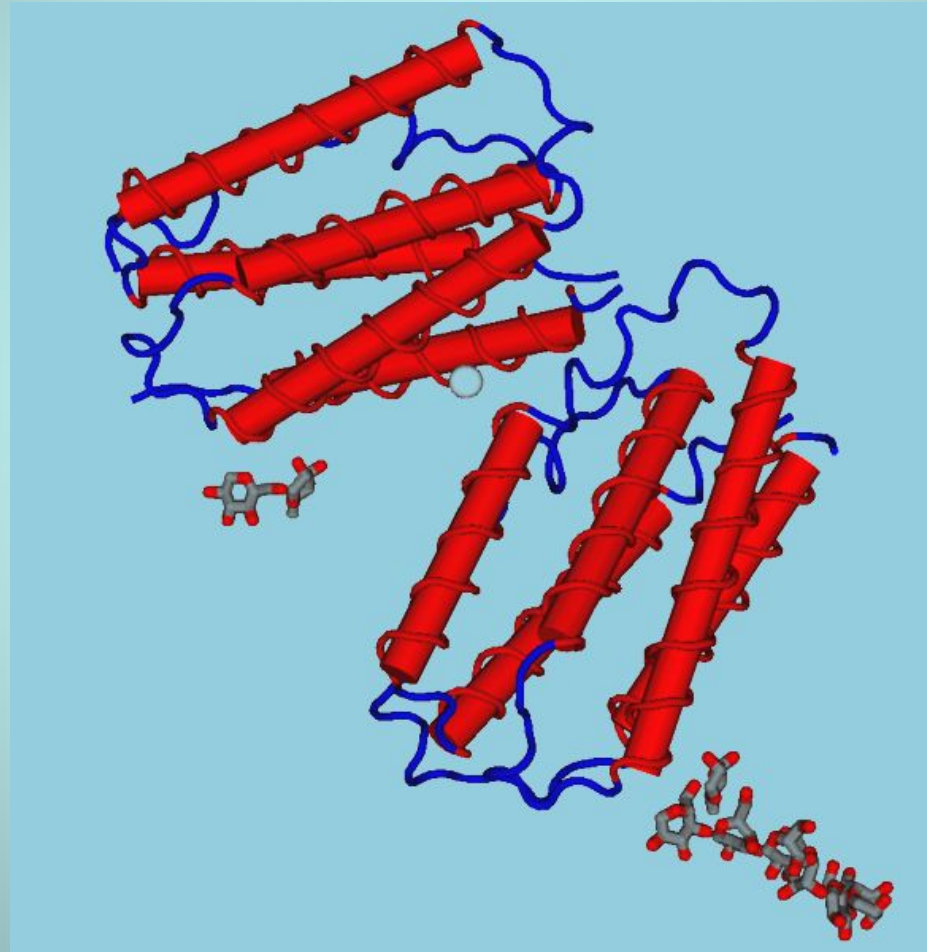
Figure 2-48 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# IFN $\alpha$





# IFN $\beta$



# Интерфероны, IFN

- ❑ Интерфероны адсорбируются на специальных интерфероновых рецепторах (кодируются геном на **21-й** хромосоме)
- ❑ Это служит сигналом для воздействия на соответствующие гены и индукцию активности ферментов (протеинкиназа, синтетаза), что приводит к нарушению функции иРНК при вирусных инфекциях

## **NK-клетки**

действуют как цитотоксические факторы  
для вирус-инфицированных клеток

**NK-клетки** (естественные киллеры, маркеры **CD16, CD56**).

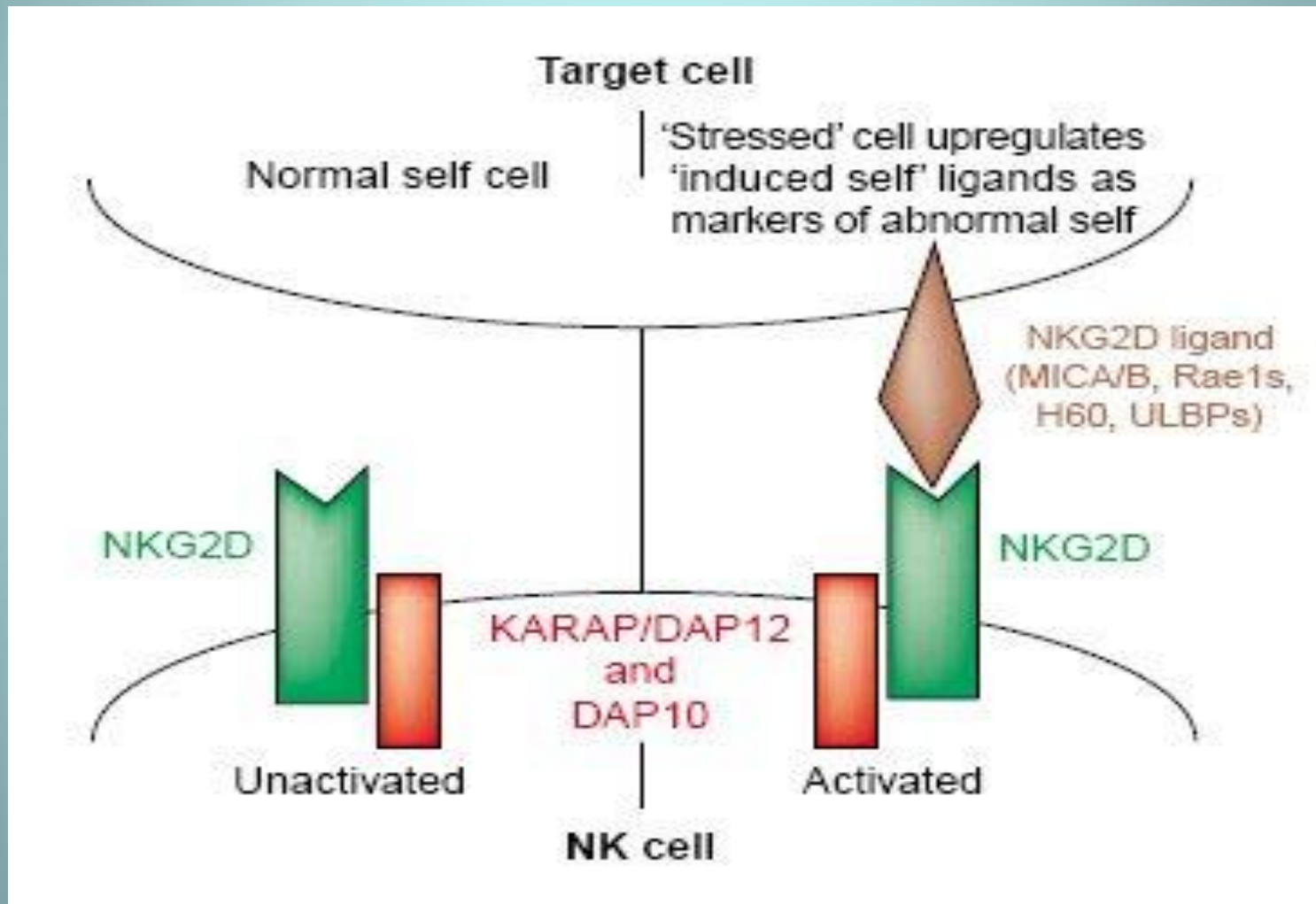
Активированные **NK-клетки** определяются в течение **2-х** дней вирусной инфекции.

### **Функции:**

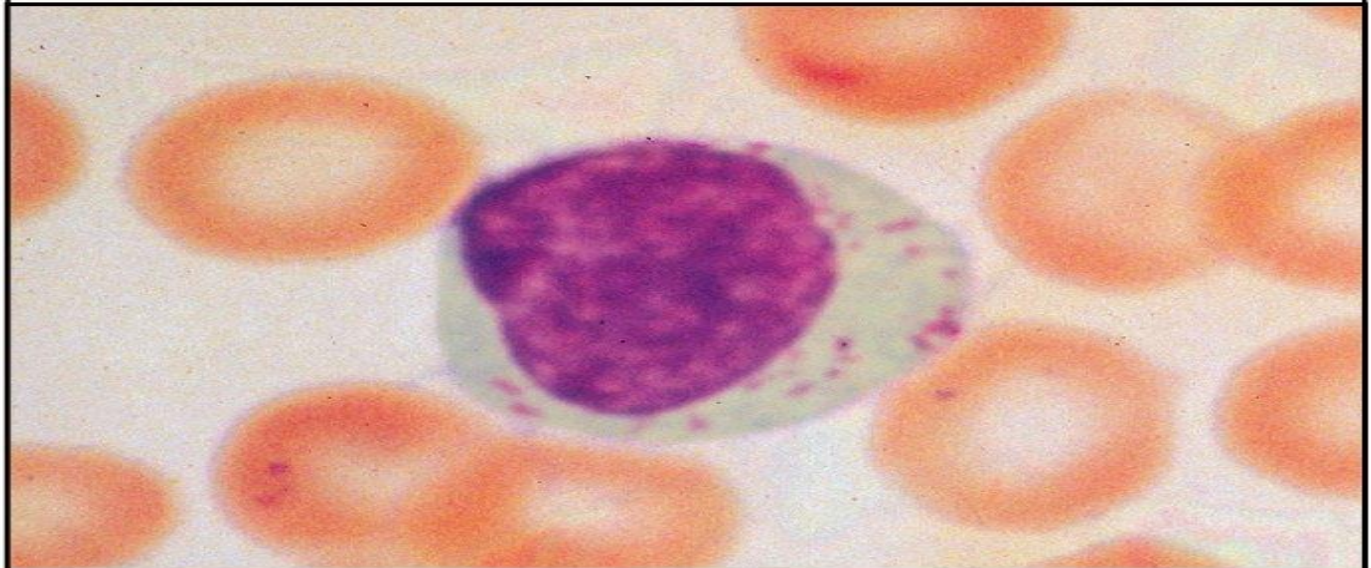
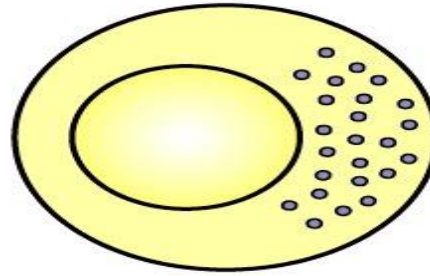
- прямой цитолиз через продукцию перфоринов и гранзимов,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность (**АЗКЦ**)
  - **Механизм:**нагруженные **IgG**-антителами клетки-
  - мишени связываются через **FcγRIII**-рецепторы с **NK**-посредством механизма перфорин-зависимого киллинга
- Стимуляция продукции **IFNγ** Т-лимфоцитами

# NK-клетки

в норме - неактивированные  
при вирусной инфекции - активированные



## Natural killer (NK) cell



**Releases lytic granules that kill some virus-infected cells**

# АПОПТОЗ

## Активность гранзимов **НК**-клеток



# Макрофаги

- **Функции тканевых макрофагов:**
- Фагоцитоз вирусов и инфицированных вирусом клеток
- Киллинг инфицированных клеток
- Продукция противовирусных молекул, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (**TNF $\alpha$** ), **NO** (окись азота) и **IFN $\alpha$**

# Activated macrophage

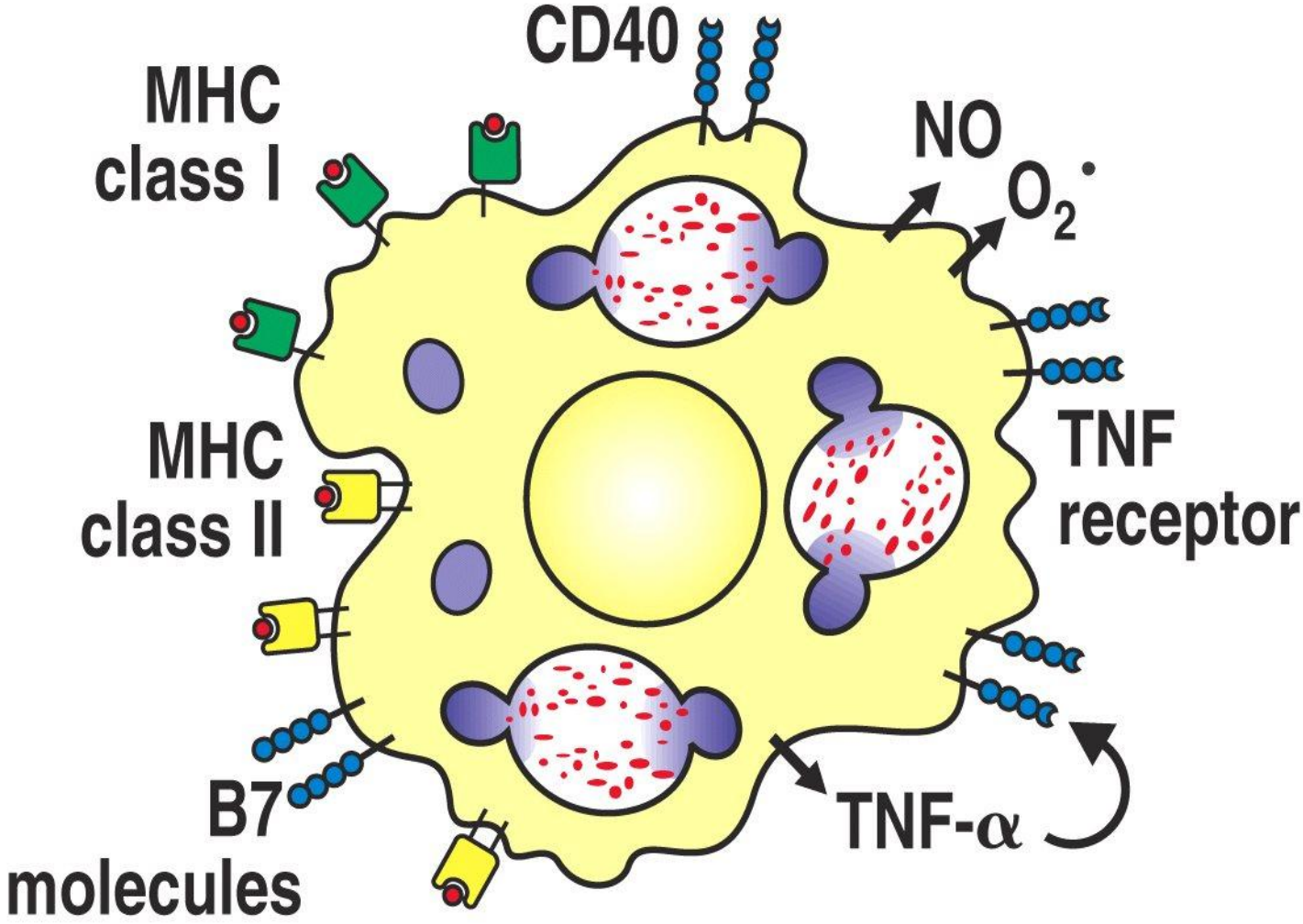


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



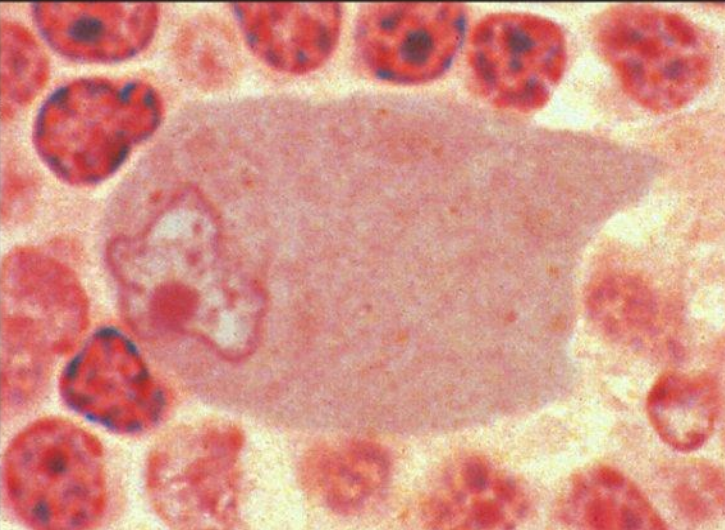

Cell	Activated function	
Macrophage	 <p>A light micrograph showing a large, pale macrophage with a foamy or vacuolated cytoplasm, surrounded by numerous smaller, darker-staining cells.</p>	<p>Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p>Antigen presentation</p>
Dendritic cell	 <p>A light micrograph of a dendritic cell, characterized by its star-shaped morphology with multiple long, thin processes extending from a central body.</p>	<p>Antigen uptake in peripheral sites</p> <p>Antigen presentation in lymph nodes</p>

Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Макрофаги и ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

- Макрофаги через **Toll**-рецепторы способны распознавать **dsРНК** вирусов и **CpG**-последовательность генома ДНК-вирусов
- Главный продуцент **IFN $\alpha$**  при герпесвирусной инфекции и гриппе – макрофаг-подобная плазмоцитоидная дендритная клетка **DC2**

## Роль комплемента и антител в нейтрализации внеклеточных вирусов

- Комплемент может повреждать оболочку вирионов (виролизис), хотя и не считается главным фактором защиты против вирусов
- Антитела и комплемент могут ограничить распространение вируса или предупредить реинфекцию

антитела блокируют связывание вириона с клеткой,  
проникновение в клетку,

антитела+ комплемент вызывают повреждение вирусной оболочки, блокаду вирусных рецепторов

# Деструкция вирус-инфицированных клеток роль комплемента и антител

Антитела+ комплемент осуществляют

- опсонизацию оболочечных вирусов для фагоцитоза
- лизис инфицированных клеток ( через активацию комплемента и мембрано-атакующий комплекс, C6-C9)

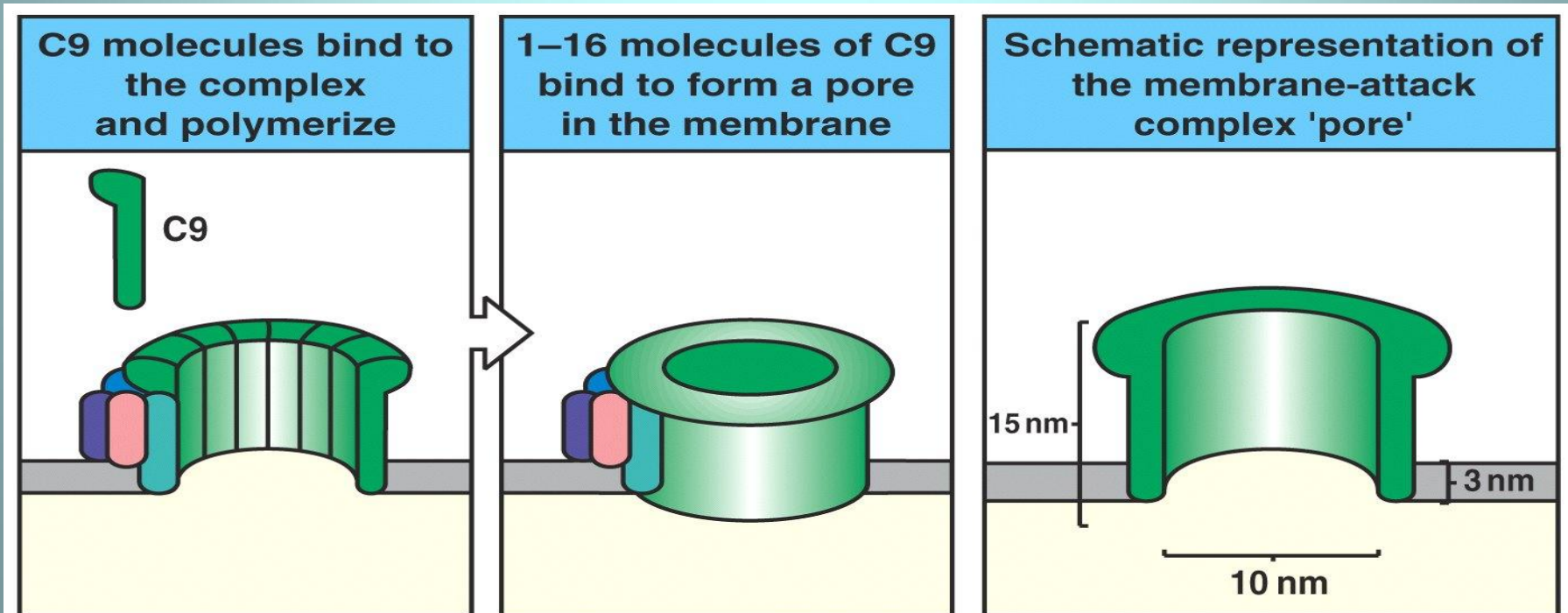
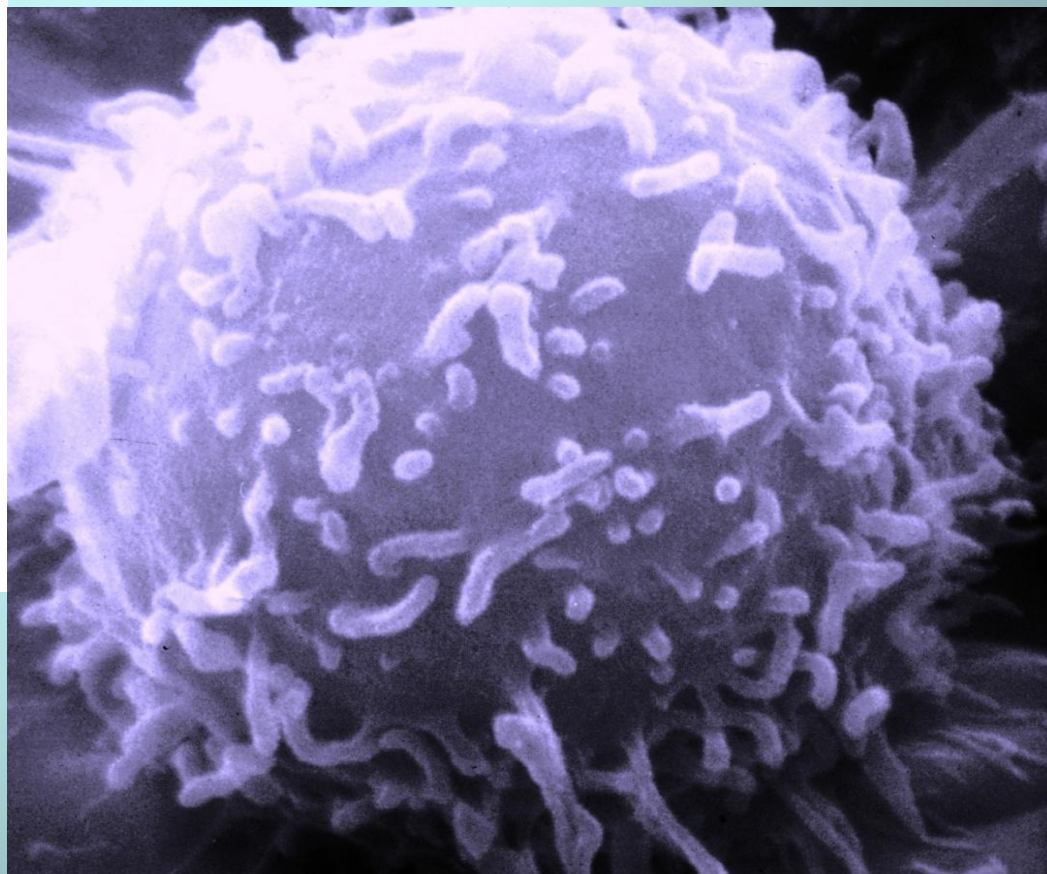
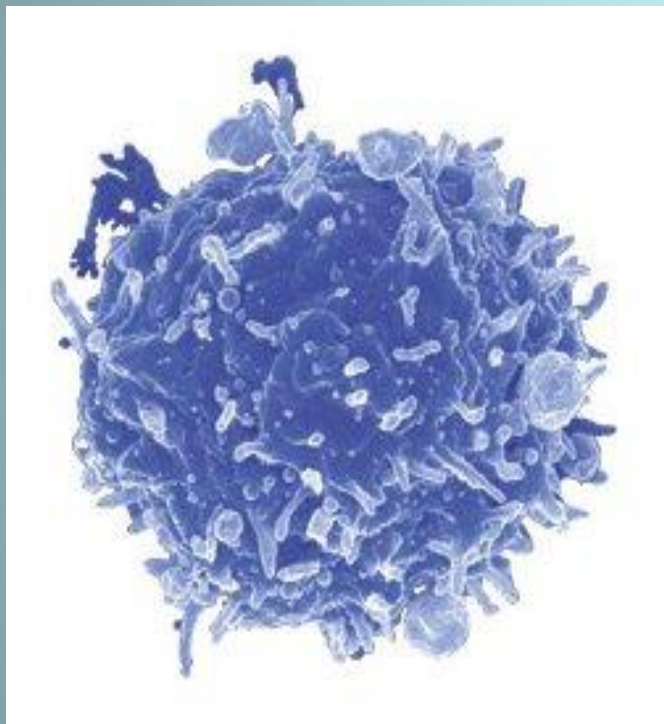


Figure 2-35 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Адаптивный иммунитет

## Т-лимфоциты



# Субпопуляции Т-клеток

## участие в противовирусном иммунитете

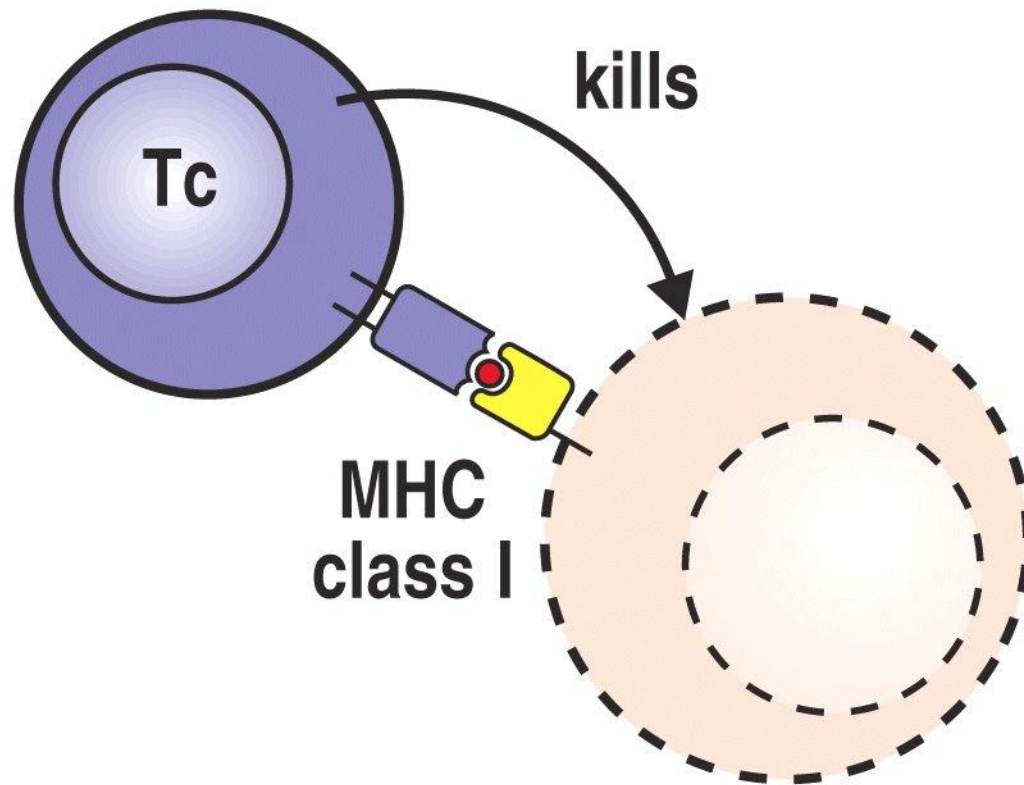
### **ТCD8+ (цитотоксические лимфоциты, ЦТЛ)**

- деструкция инфицированных вирусом клеток через продукцию перфоринов и гранзимов или взаимодействие **Fas –FasL**,
- поражение вирусов через продукцию **IFN $\gamma$**  и/или **TNF**.

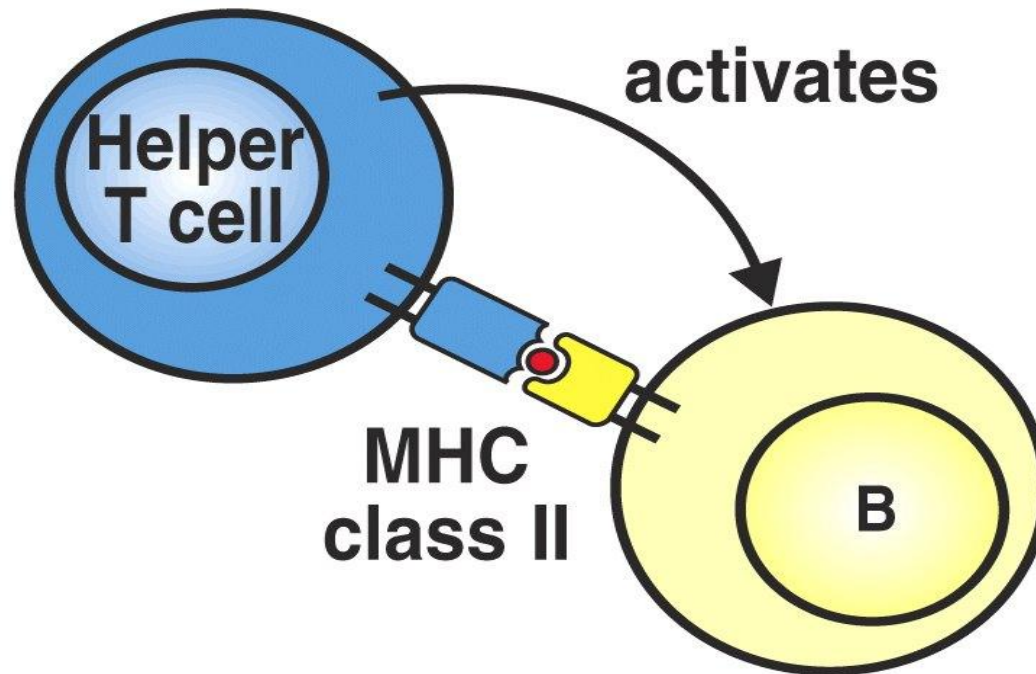
### **Т-клетки CD4+ (Т – хелперы, Th)**

- активация макрофагов в иммунном ответе; продукция активированными макрофагами свободных радикалов и цитокинов,
- индукция синтеза **Ig** (противовирусных антител) В – клетками.

# Cytotoxic T cell recognizes complex of viral peptide with MHC class I and kills infected cell



# Helper T cell recognizes complex of antigenic peptide with MHC class II and activates B cell





## Факторы адаптивного иммунитета

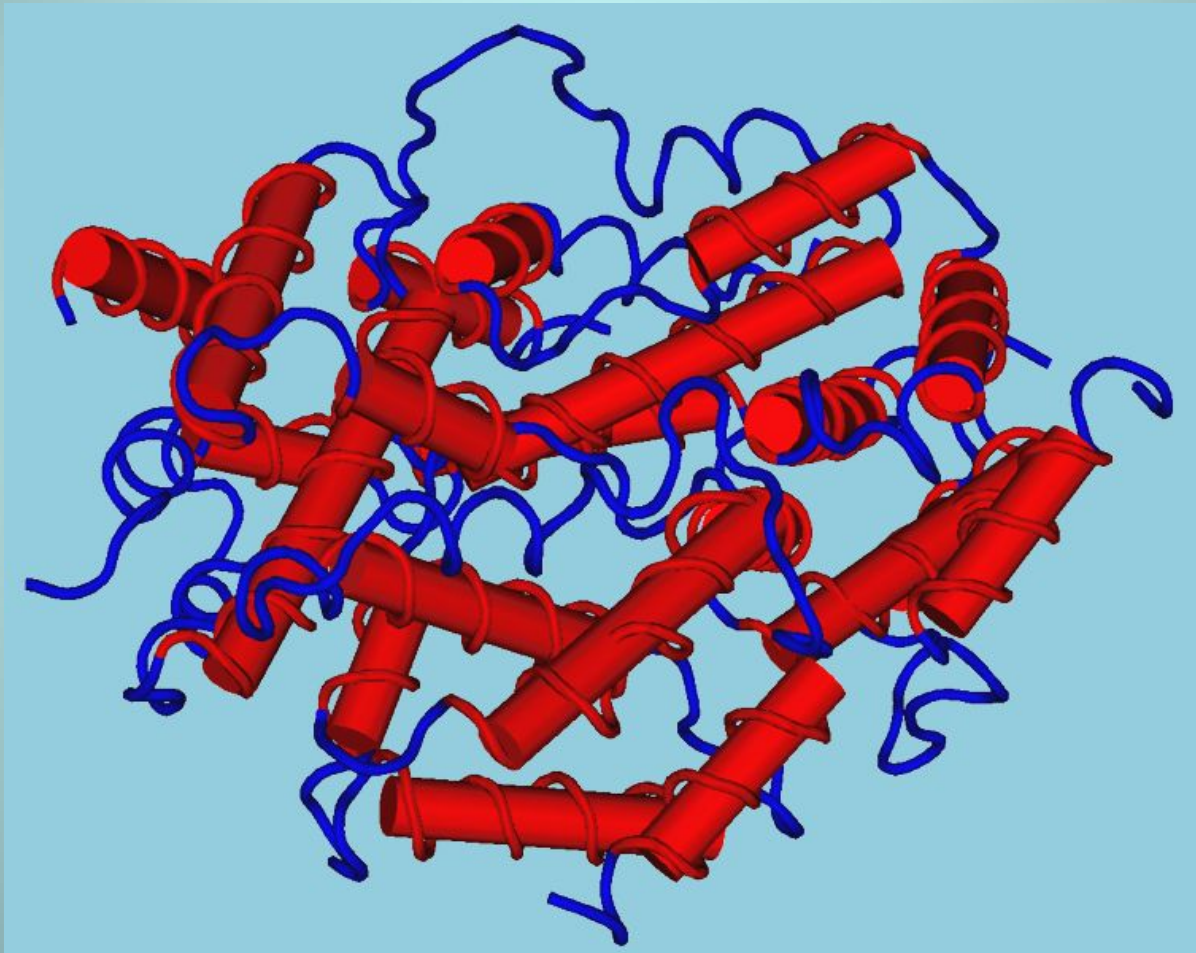
### Антитела (иммуноглобулины, Ig)

участие в активации системы комплемента и последующий киллинг инфицированных вирусом клеток

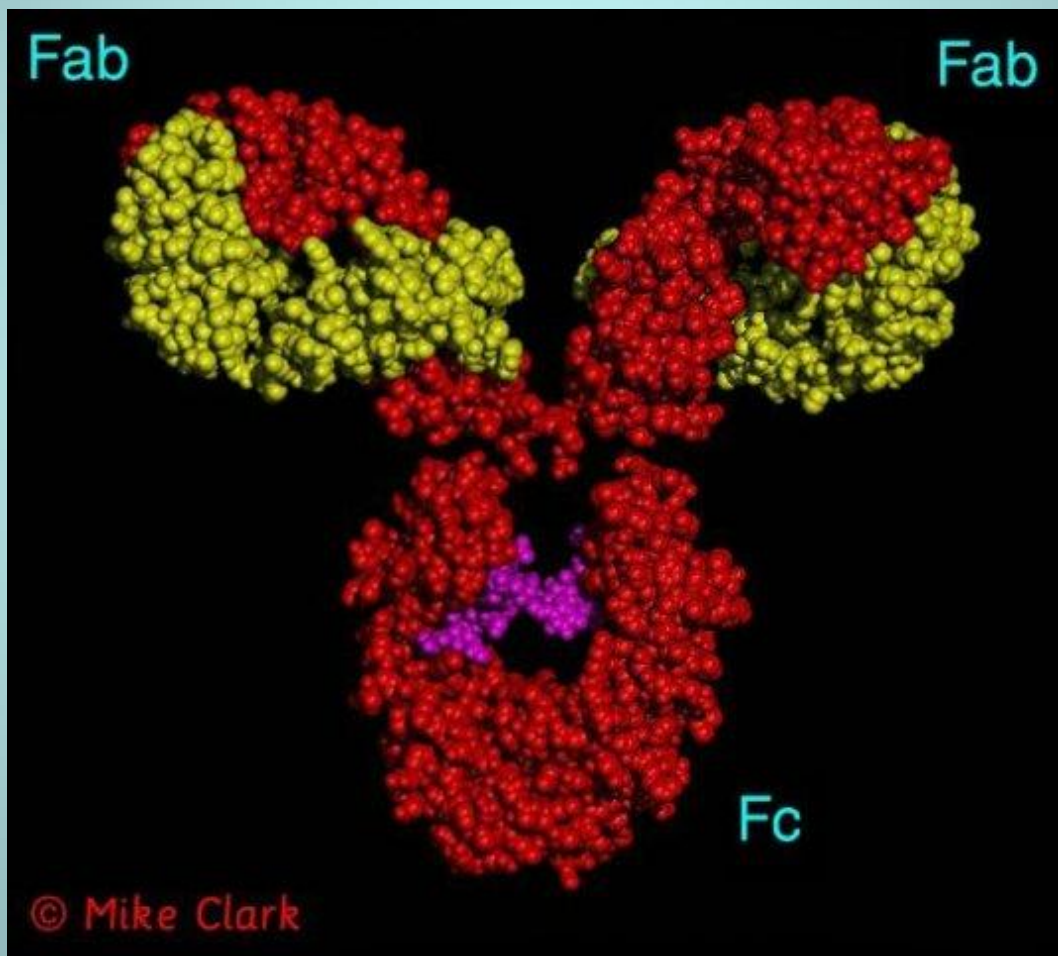
**Интерферон Тип II: IFN $\gamma$  (иммунный)**, кодируется **1** геном на хромосоме **12**. Продуцируется Т- и **NK**-клетками только после антигенной стимуляции

**Цитокины: интерлейкины IL-1 – IL-18**,  
медиаторы противовирусного ответа

# IFN $\gamma$



# Антитела класса **IgG**



# Профилактика и терапия вирусных инфекций

## Подходы к терапии вирусных инфекций

1. Этиотропная терапия – препараты, направленные на подавление этиологического агента (химиопрепараты и **Ig**)
2. Иммунокорректирующая терапия – **иммуотропные препараты, интерферон и индукторы интерферона**

**Профилактика вирусных инфекций –  
вакцинация**

Этиотропная терапия  
препараты, действующие на определенный этап жизненного  
цикла вирусов

- 1** Адсорбция вируса: ГОРДОКС, альфа-аминокапроновая кислота
- 2** Слияние мембран: КОНТРИКАЛ
- 3** Депротеинизация («раздевание вируса»): АМАНТАДИН, РЕМАНТАДИН (грипп, ОРВИ), АЛЬГИРЕМ (в форме сиропа при ОРВИ у детей), ТРОМАНТАДИН (герпес-инфекция)
- 4** Синтез белка и сборка вирионов:  
ГУАНИДИН, САКВИНАР, МЕТИСАЗОН (особо активен против вируса оспы)

## Этиотропная терапия

### 5 Транскрипция (репликация вируса):

**АЦИКЛОВИР** (активен под влиянием фермента вируса тимидинкиназы, ингибитор ДНК-полимераз (герпес-инфекция),

**ФОСКАРНЕТ, ВАЛТРЕКС** (ацикловир + аминокислота ВАЛИН), **ЦИТАРАБИН (ЦМВ), РИБАВИРИН** (герпес, РНК-вирусы: гриппа А и В, парагриппа, кори)

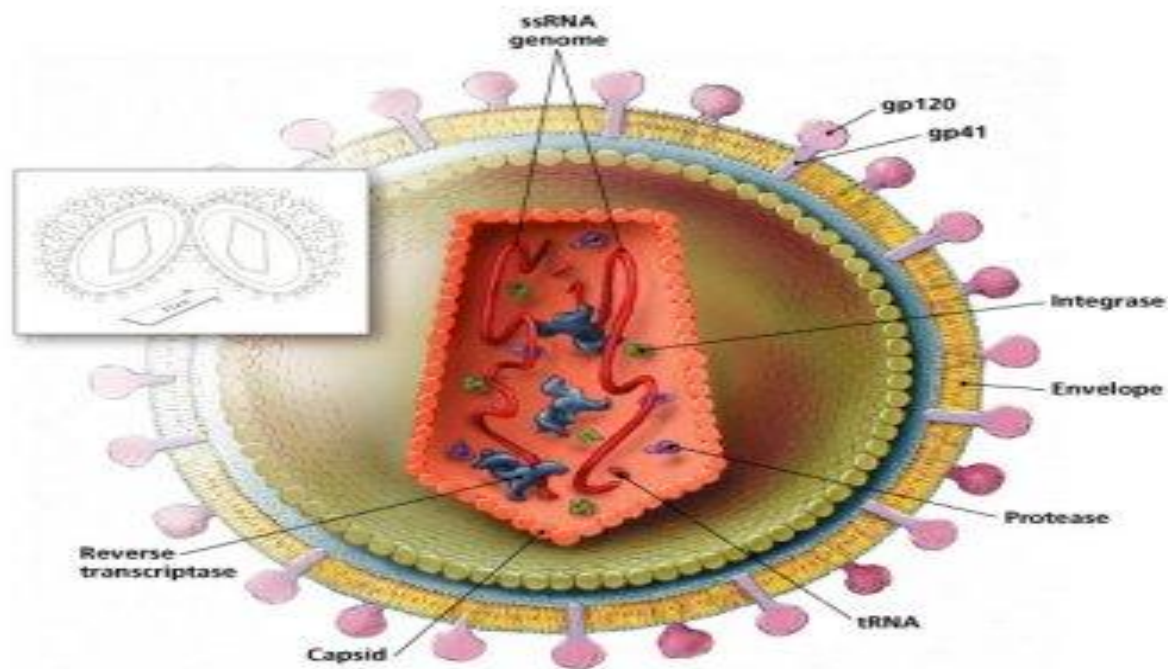
### 6 Ингибиторы обратной транскриптазы:

**АЗИДОТИМИДИН (AZT, ВИЧ-инфекция), ЛАМИВУДИН** (ВИЧ, гепатит В)

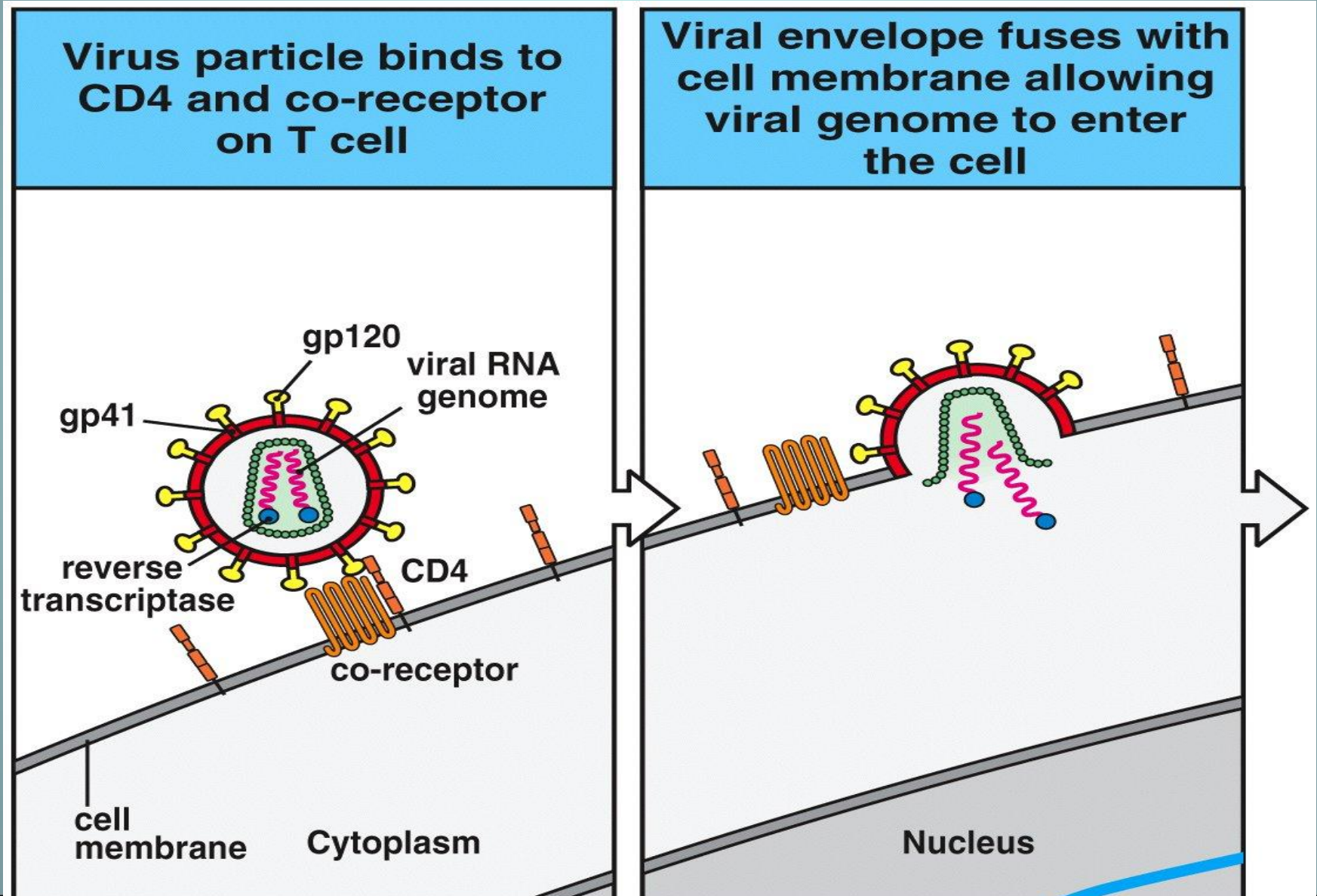
**ИЗОКСУРИДИН:** аналог тимина (пиримидины) (герпес, ЦМВ),

**ВИДАРАБИД:** аналог аденина (пурины) (герпетический энцефалит)

# Вирус иммунодефицита человека инфицирует **CD4+** клетки



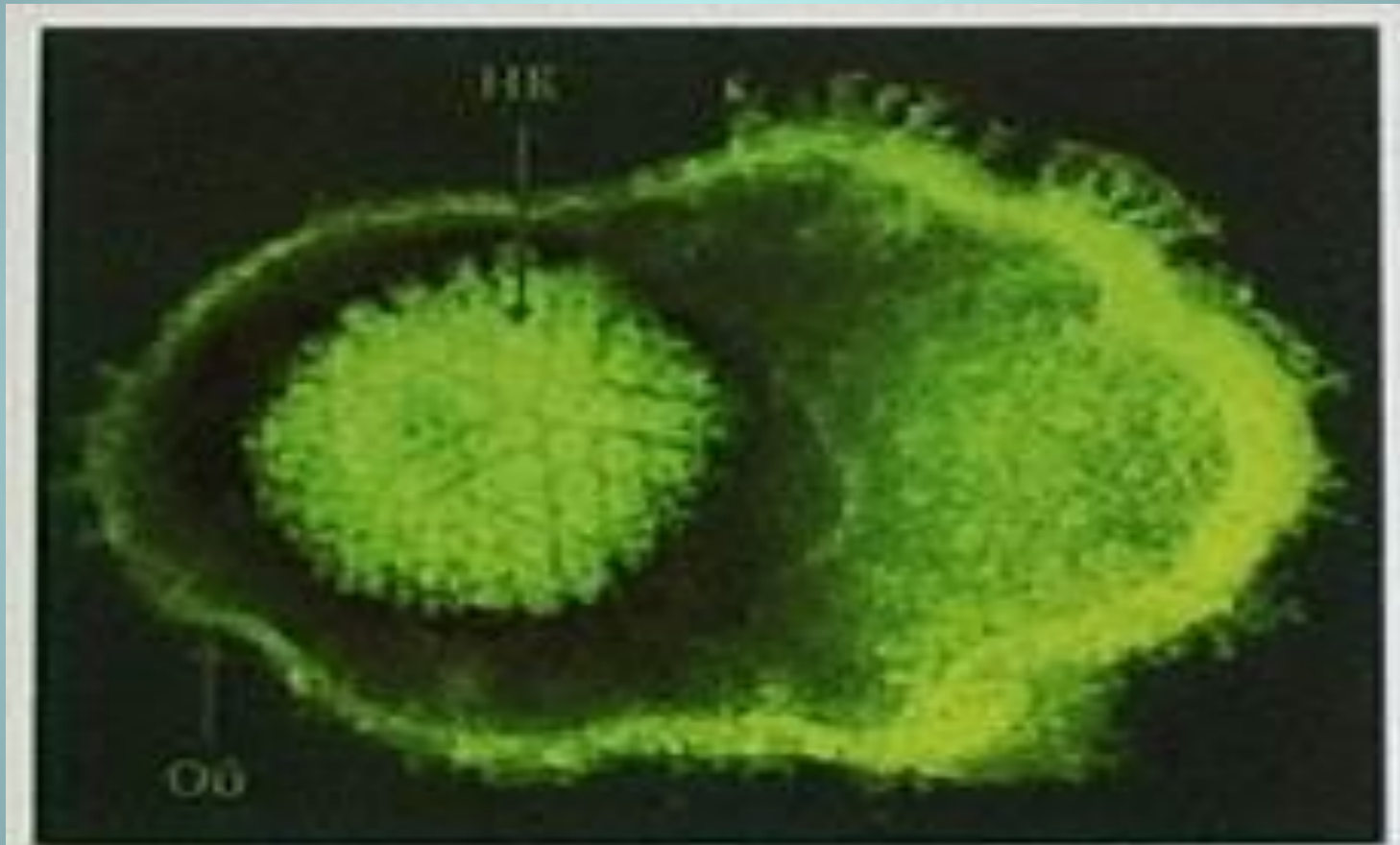
# ВИЧ





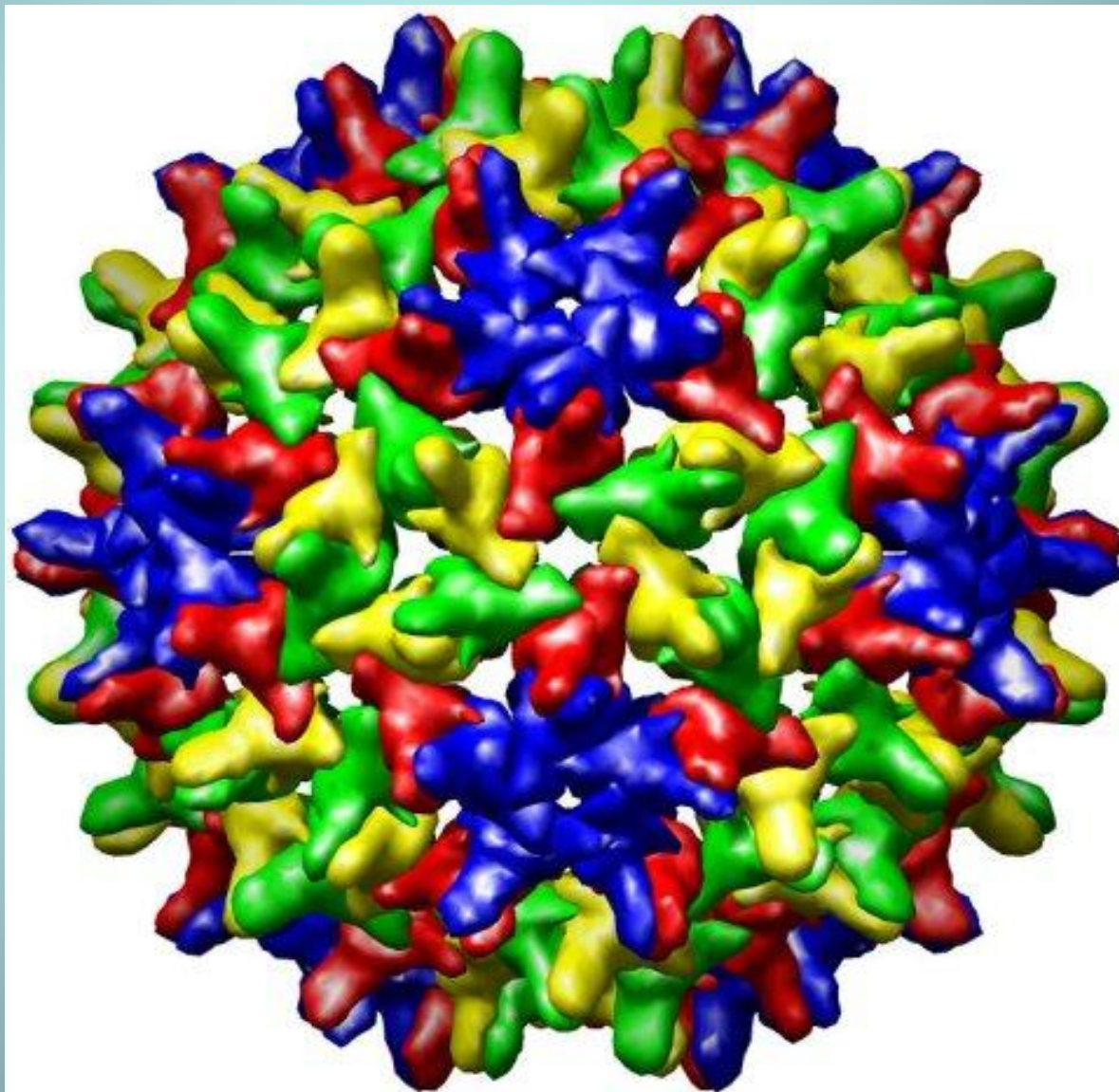
# Вирус гепатита В

двунитевая ДНК с однонитевым участком



Строение вируса возбудителя гепатита

# Вирус гепатита В

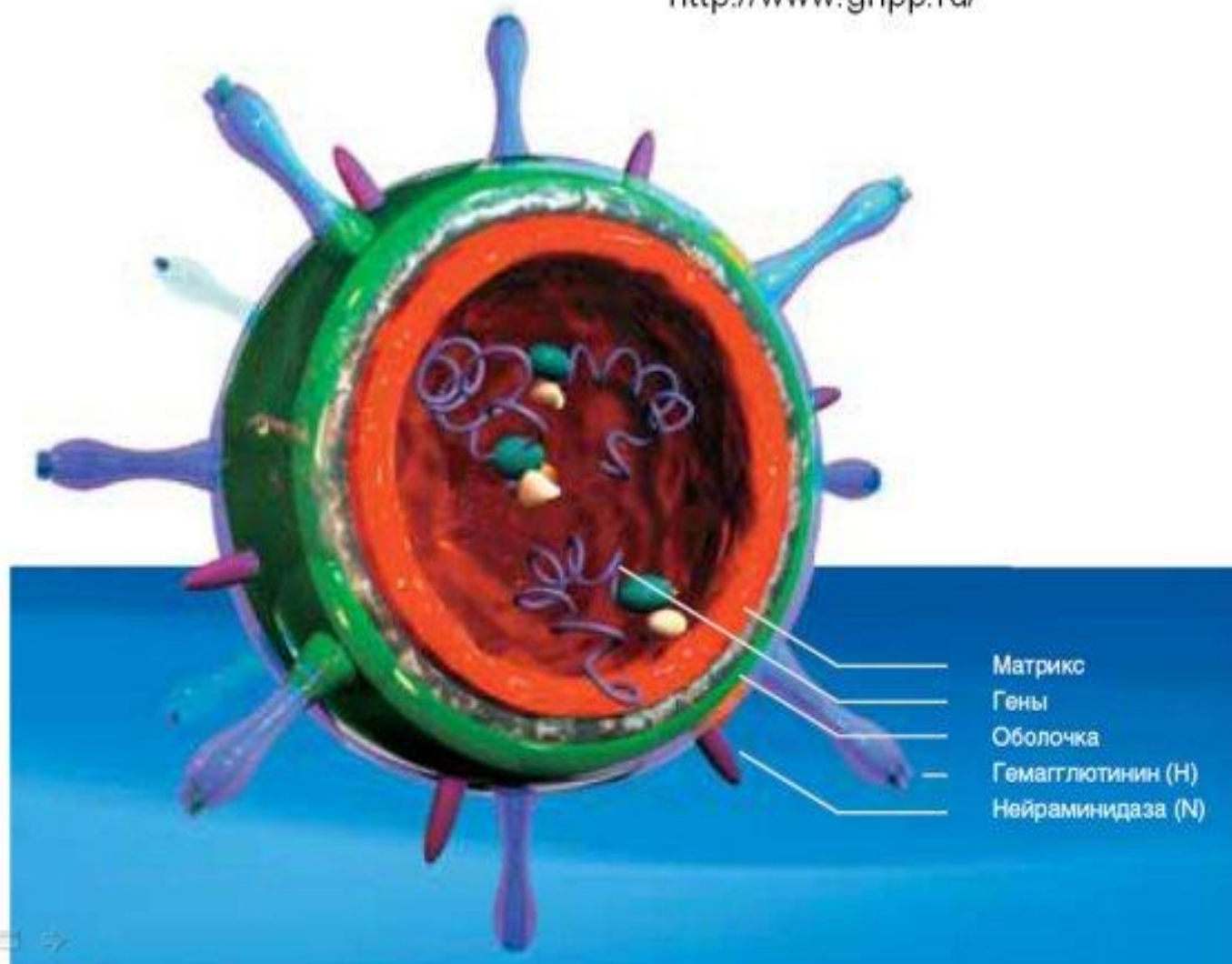


# Вирус гепатита С

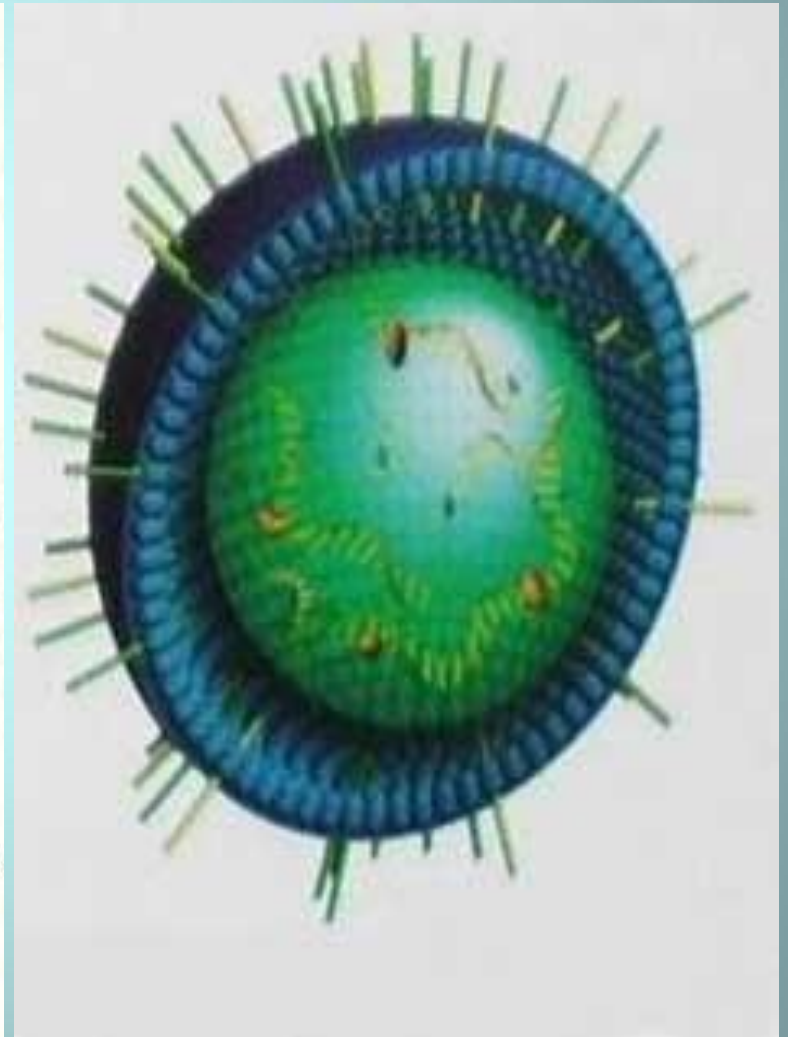
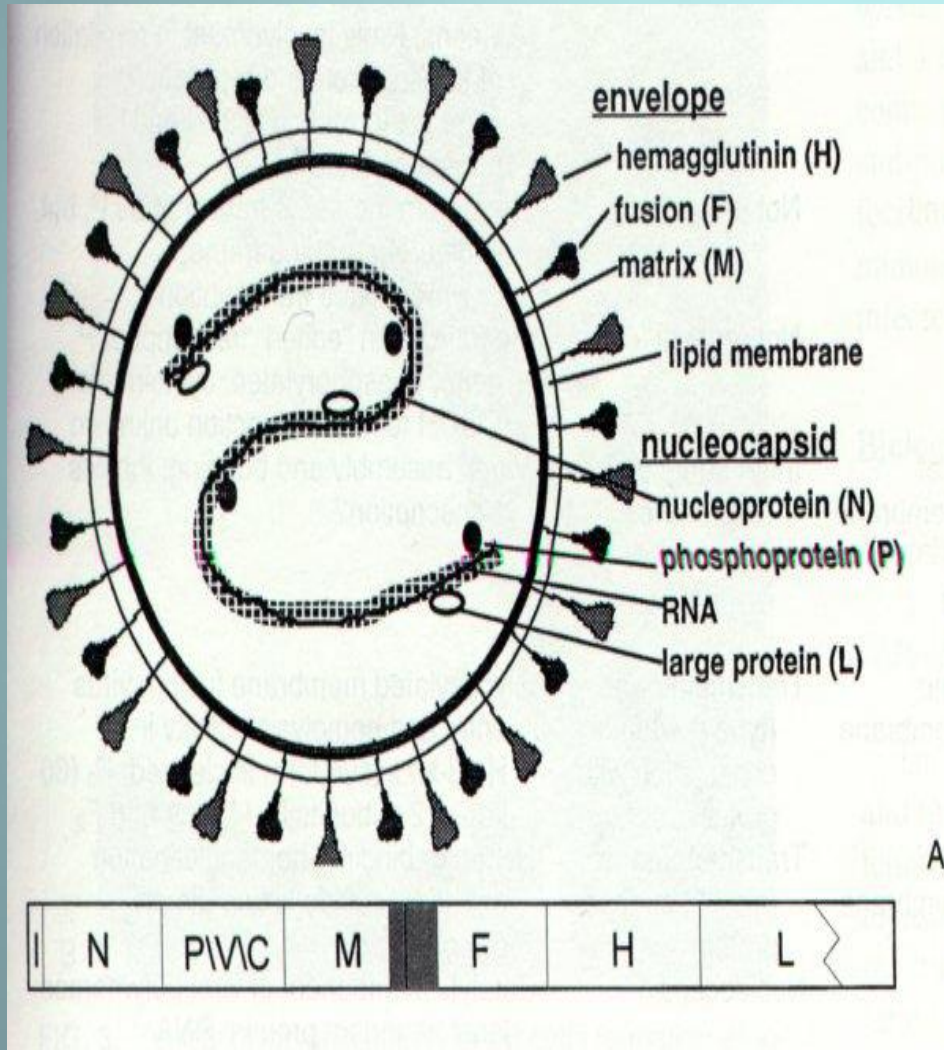


# Вирус гриппа

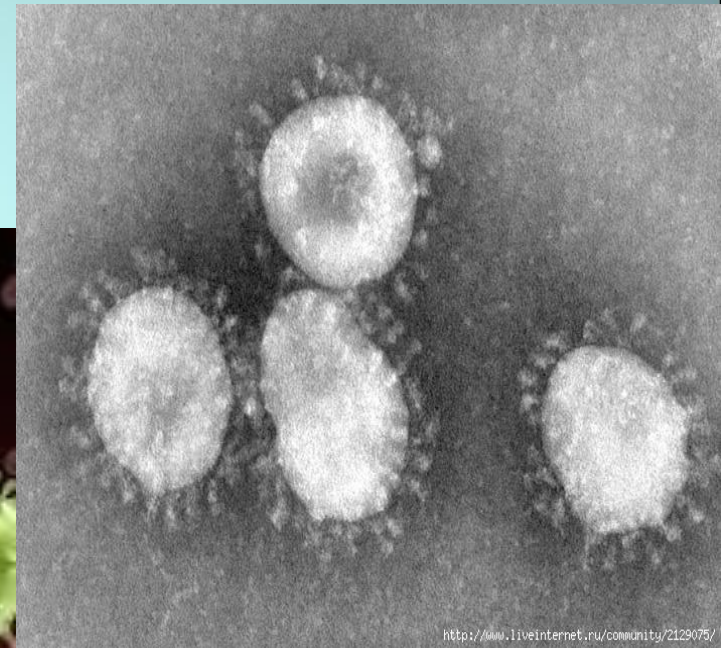
<http://www.gripp.ru/>



# Вирус кори



# Коронавирус - возбудитель **SARS**



<http://www.liveinternet.ru/community/2129075/>

# Препараты иммуноглобулинов

## **ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ (донорский), В/М**

Белковая фракция, выделенная из донорской сыворотки, содержит антитела против вирусов гепатита А, кори, гриппа, полиомиелита, а также против возбудителей бактериальных инфекций

### **ОКТАГАМ, в/в 5% р-р**

Нормальный **IgG** человека, снижает вирусную нагрузку. Показания: первичные и вторичные иммунодефициты

### **АНТИГЕП**

**Ig** человека против вируса гепатита В, содержит антитела к **HbsAg**. Экстренная профилактика гепатита В у детей и взрослых

## Препараты иммуноглобулинов

### **ИНТРАГЛОБИН**, в/в 5% р-р

**Ig** человека с пятью ступенями вирус-инактивации. Доказан эффект при СПИДе, а также при СКВ. **Механизм:** контроль активности Т- и В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, удаление инфицированных клеток (АЗКЦ)

### **ЦИТОТЕКТ**, в/в

**Ig** человека с повышенным содержанием антител против ЦМВ. Терапия ЦМВ инфекции у новорожденных и детей раннего возраста.



# Иммуномодуляторы

**ТИМОГЕН** для в/м и интраназального примен.

Получен из экстракта вилочковой железы

**Показания:** острые и хронические вирусные и бактериальные инфекции. Профилактика гриппа в сочетании с индукторами интерферона

**ГЕПОН per os:** при гепатитах, при лечении инфекции ротоглотки, кандидозе – местно.

Активный компонент – синтетический пептид (**Thr-Glu-Lys-Arg-Val**). **Показания:** вирусные гепатиты В и С, острые и рецидивизирующие инфекционные процессы, в частности, при иммунодефицитах

# Иммуномодуляторы

**ПОЛИОКСИДОНИЙ**, р-р для инъекций, а также для интраназального и сублингвального введения

**Иммуномодулятор и антиоксидант.** Усиливает активность **НК**-клеток, продукцию антител.

**Показания:** хронические вирусные и бактериальные процессы.

**Суперлимф**, в\м, а также в форме вагинальных и ректальных свечей

- Активирует клетки фагоцитарной системы
- Эффективен при хронических инфекциях урогенитального тракта, ЛОР-заболеваниях у детей

# Интерфероны и индукторы интерферонов

## Интерфероны:

- РЕАФЕРОН, РОФЕРОН, ВИФЕРОН, ГРИППФЕРОН,
- ПРЕПАРАТЫ ПЭГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ (+ПЭГ)

## ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ:

**ЦИКЛОФЕРОН** – индуктор **IFN** и иммуномодулятор (активирует Т- и **NK**-клетки)

**Показания:** клещевой энцефалит, грипп, вирусный гепатит С, герпес

**АНАФЕРОН** (детский) содержит сверхмалые дозы антител к **IFN $\gamma$** . **Показания:** профилактика и лечение гриппа и других респираторных вирусных инфекций.

# Интерферон



## Индукторы интерферона

**АРБИДОЛ** (индуктор интерферона, антиоксидант и прямое противовирусное действие)

**Показания:** грипп, снижение риска обострений хронических ОРВИ.

**АМИКСИН** (индукция интерферонов, усиление продукции противовоспалительных цитокинов)

**Показания:** грипп, вирусные гепатиты, ОРВИ, ВИЧ-инфекция.

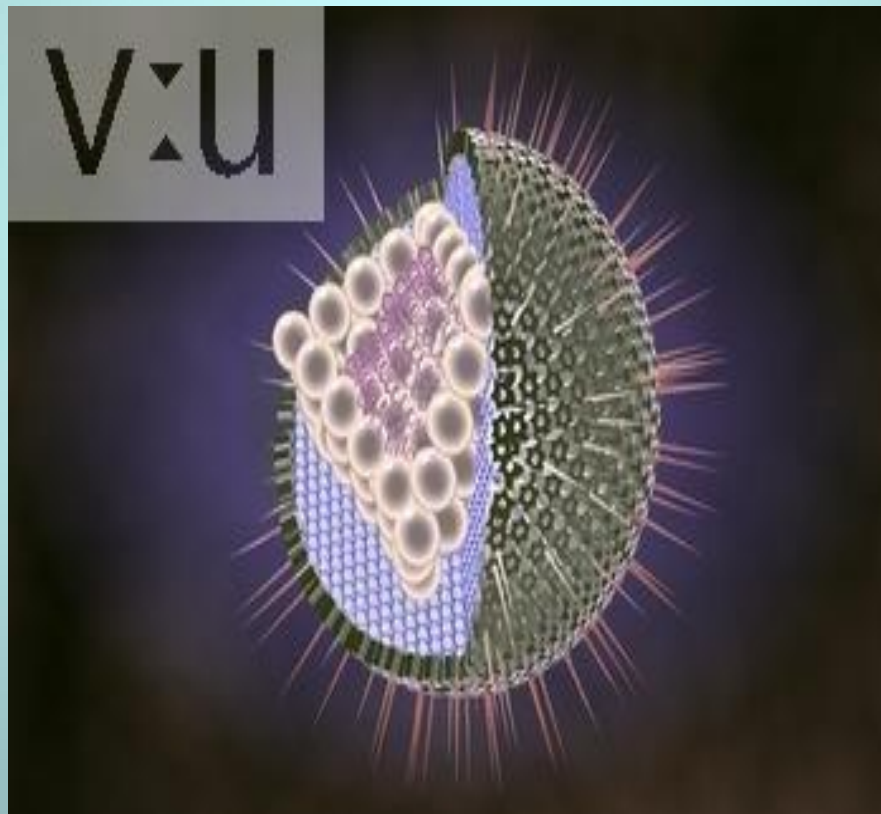
**НЕОВИР** (индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее действие)

**Показания:** грипп, герпес-инфекция, гепатиты В и С

# Стратегии вирусного генома – (уклонение от действия иммунных механизмов)

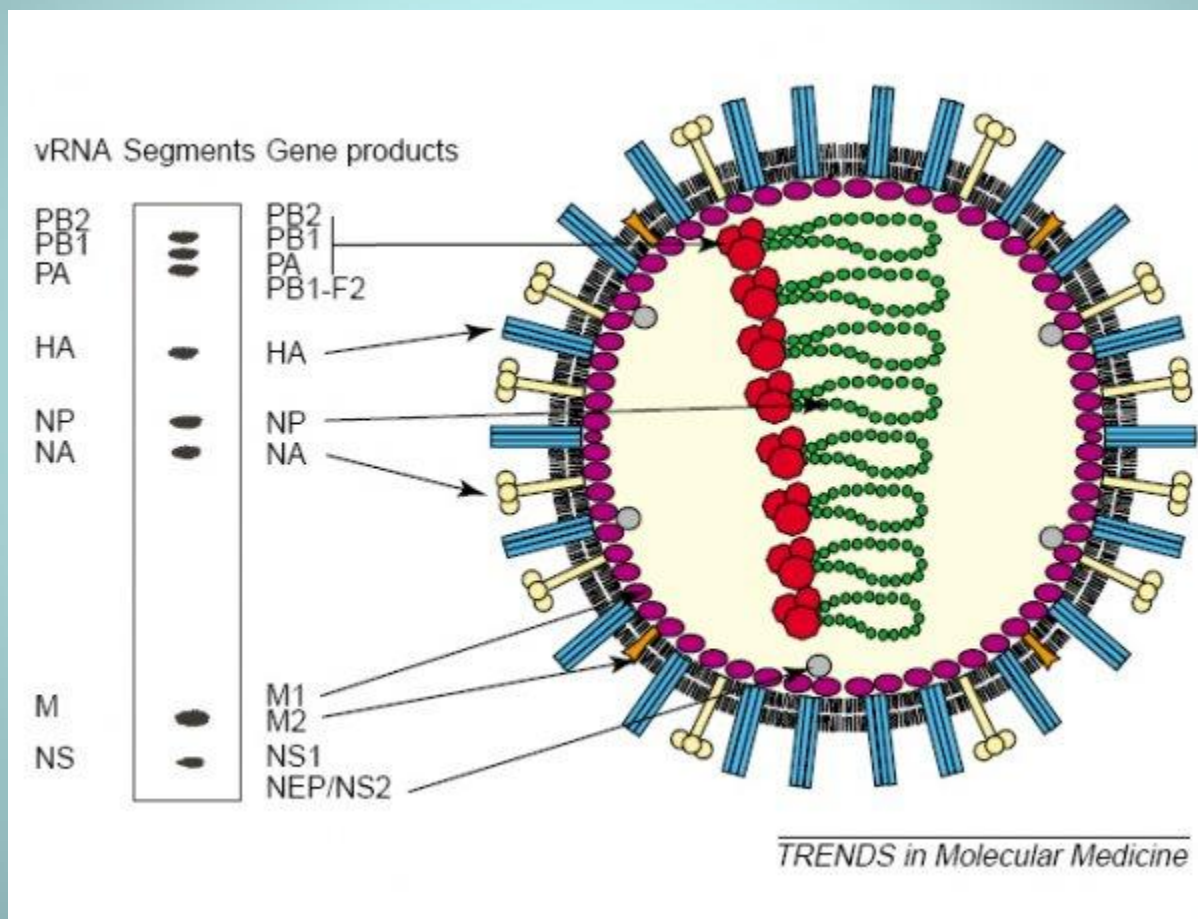
- Латенция (**Herpes-вирусы**)
- Антигенная вариабельность (мутация в геноме вирусных белков **H** и **N** вируса гриппа)
- Подавление системы интерферона:
  - аденовирусы и **Herpes-вирусы** (нарушение активности протеинкиназы или **2'5'** –олигоденилат синтетазы, вирус оспы ( продукция растворимых рецепторов интерферона),
  - парамиксовирусы (интерференция с сигналом интерферона)
- Синтез гомологичных цитокинов **vIL-10, vIL-6** (**Herpes-вирусы**)

# Herpesvirus (латенция)



# Вирус гриппа

## Антигенная вариабельность (**H** и **N**)





# Вакцинация

- Это способ стимуляции механизмов иммунитета.
- Это способ активной иммунизации, предназначенный для профилактики инфекционных заболеваний.
- Необходим контроль безопасности вакцин. Особое внимание – иммунодефициты.
- НОВЫЙ ПОДХОД К ВАКЦИНАЦИИ – применение форсифицированных вакцин:  
вакцинальный материал + иммуномодулятор

## Возможные причины отсутствия ответа на вакцинацию

- Персистенция вирусов в организме человека
  - Латенция вируса и супрессия иммунного ответа
  - Антигенная вариабильность
  - Подавление системы интерферона
  - Подобие структур вируса и клеток организма
  - Вирусная инфекция клеток иммунной системы
- В-лимфоциты - Вирус Эпштейна-Барр
  - Т-лимфоциты - ВИЧ, Вирус кори, герпесвирус-6
  - Макрофаги - ВИЧ, Цитомегаловирус

# Контроль эффективности и безопасности вакцин

- Потенциальная опасность: тяжелое заболевание у пациентов с иммунодефицитами (оспенная, БЦЖ, коревая)
- Гиперчувствительность к вирусным антигенам (коревая)
- Гиперчувствительность к антигенам куриных эмбрионов (коревая, паротитная)
- Реверсия к дикому типу (характерно для штаммов вируса полиомиелита типов **2** и **3**)
- Контаминация эндотоксином (коклюшная)

# Поствакцинальные осложнения

ВОЗ разработала документ « Мониторинг побочных реакций после иммунизации» Появился термин «вакцинная болезнь»

Среди причин: **Нарушение хранения, транспортировки**

- Наличие противопоказаний, превышение дозы
- Аллергия
- Развитие аутоиммунных расстройств
- Развитие иммунодефицитных состояний,
- Фармакологическое действие вакцин (продукция провоспалительных цитокинов)
- Иммуномодулирующее действие сорбентов
- Неврологическое и психогенное действие вакцин

## Способы введения вакцины

- Инъекция
- Пероральное применение
- Накожная аппликация

Новая разработка

- Трансдермальный путь вакцинации

**«Генетический пистолет»** - делает выстрел покрытыми ДНК золотыми микроскопическими частицами ->

-> в эпидермис,

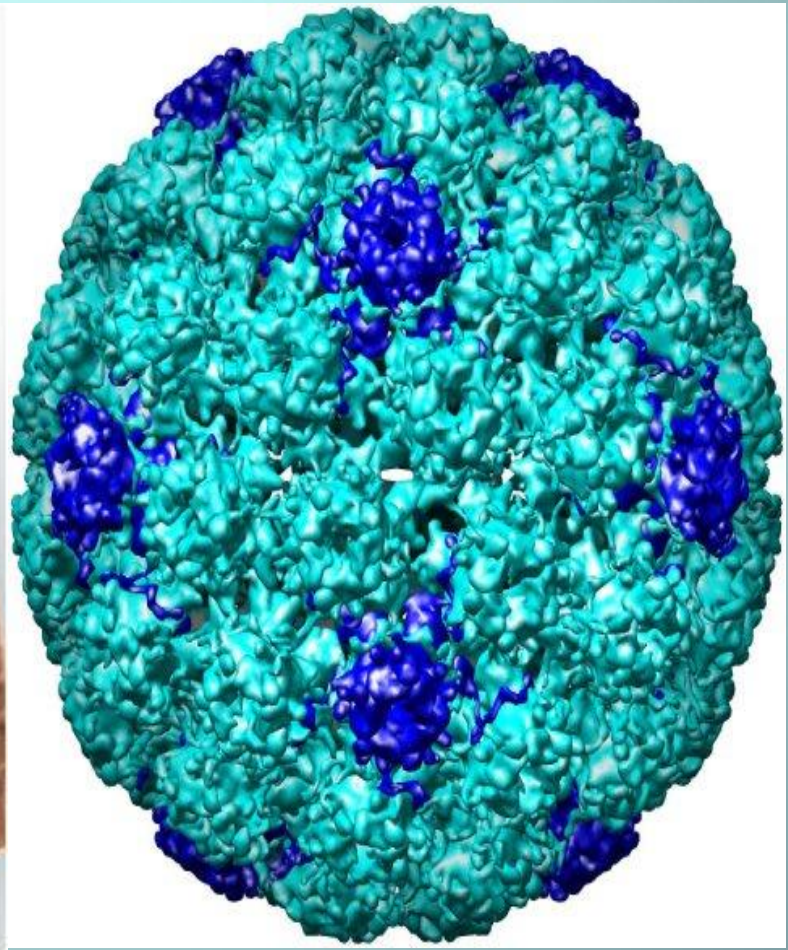
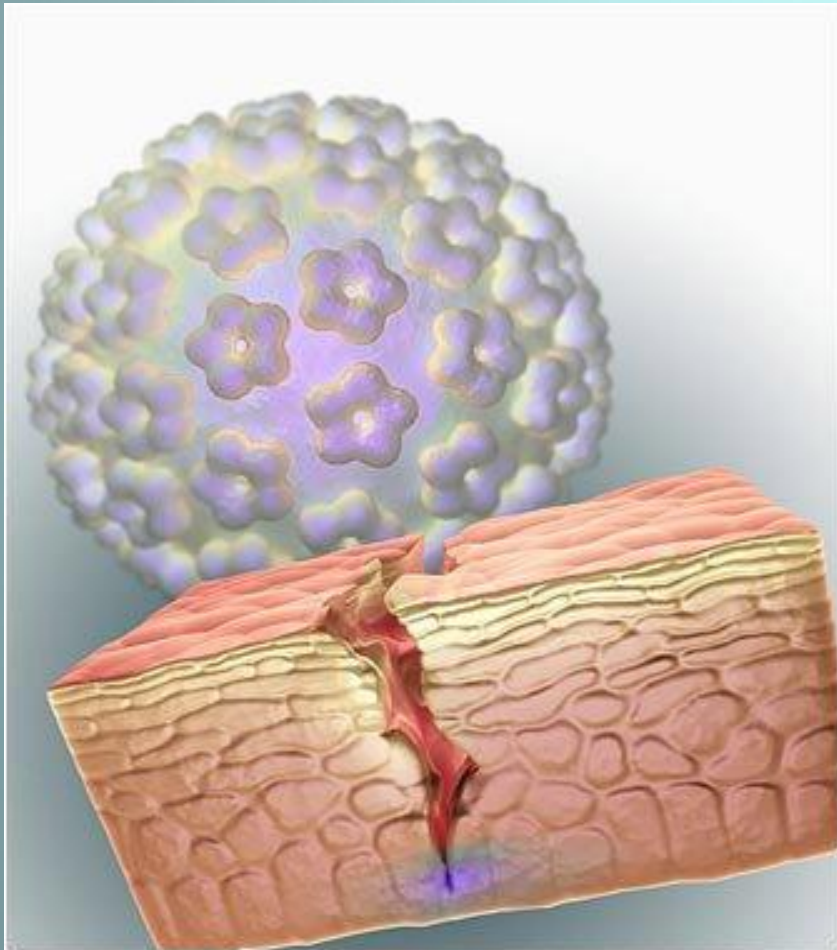
где мишенью служат клетки Лангерганса



## Новые вакцины

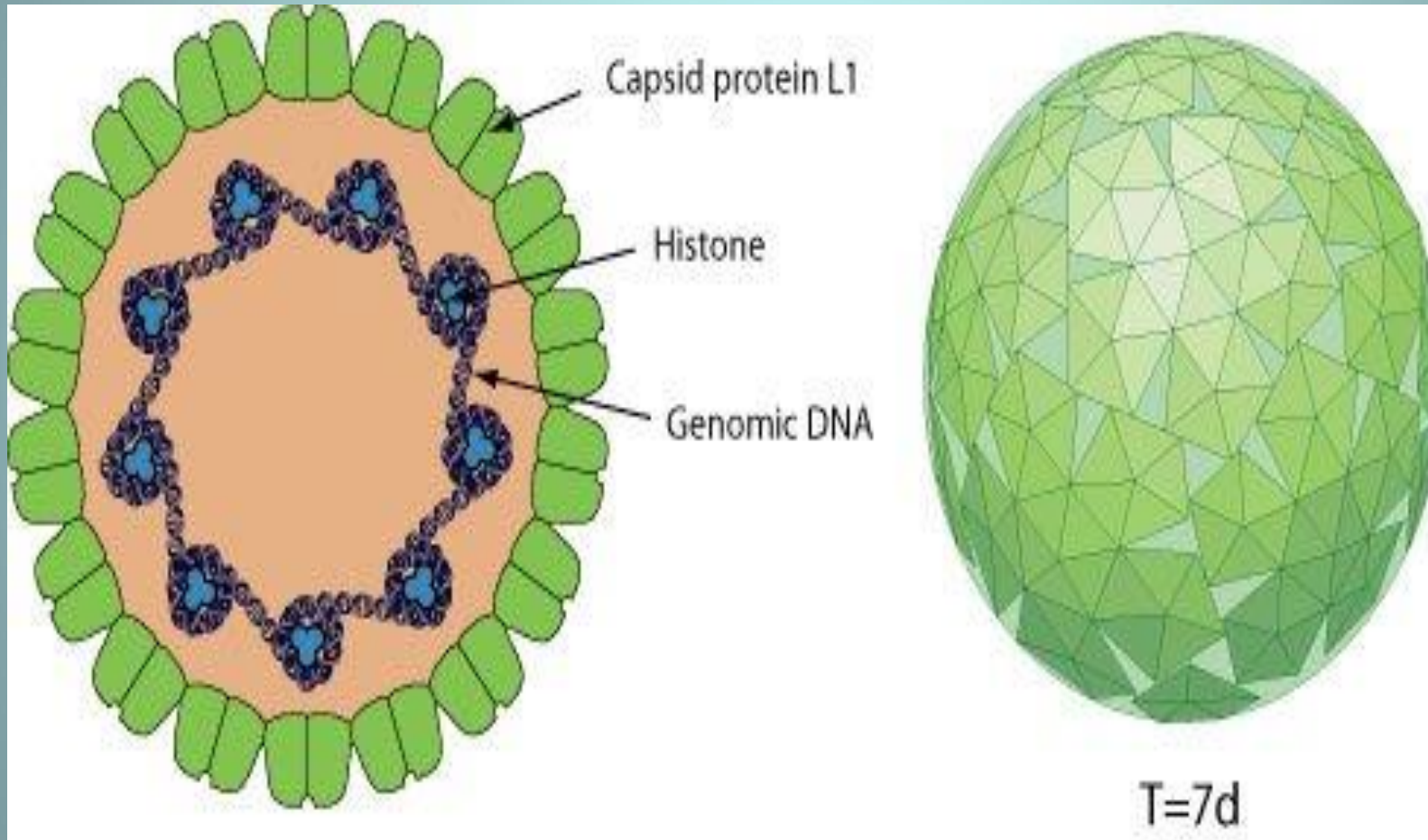
- **Хаврикс** – инактивированная вакцина **против гепатита А** (с **12**мес) –защита на **60** мес
- **Варилрикс** – живая аттенуированная вакцина **против ветряной оспы** (мутантный штамм вируса **Varicella\ Herpes zoster Oka**) – однократно **с 12** мес
- **Церварикс** – вакцина **против вируса папилломы человека** – вирусоподобные частицы ( по размеру и форме соответствуют вирионам из антигенов **ВПЧ-16** и **ВПЧ-18** (с адьювантом) для профилактики рака шейки матки

# Папилломавирус

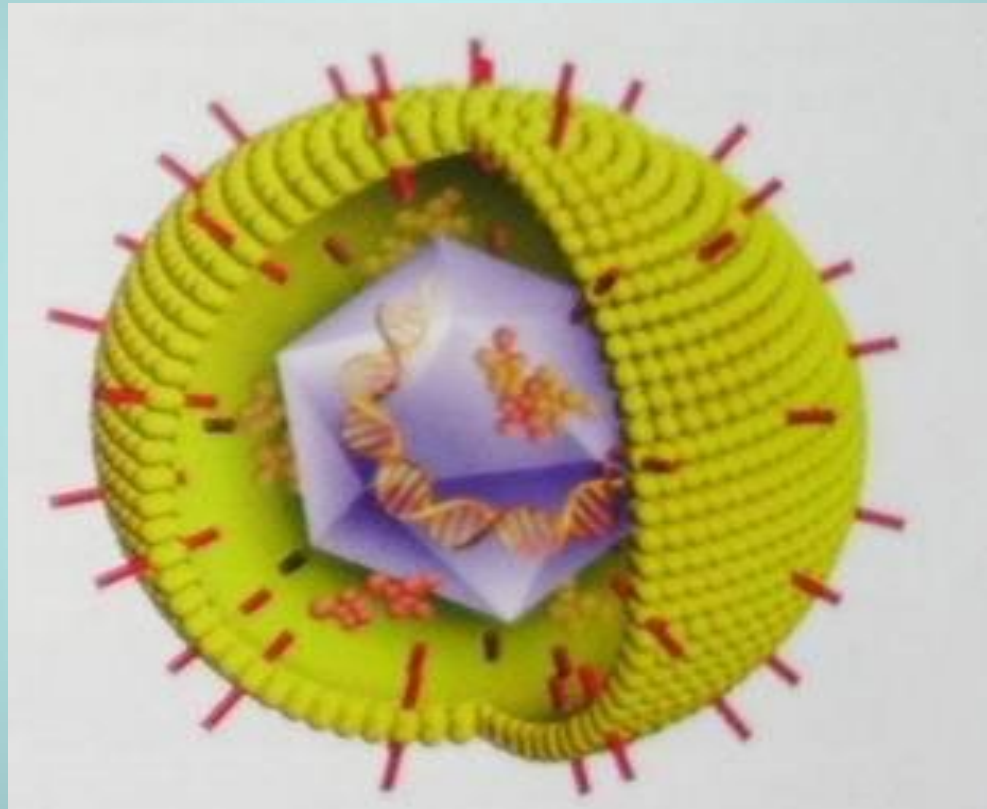




# Вирус папилломы человека

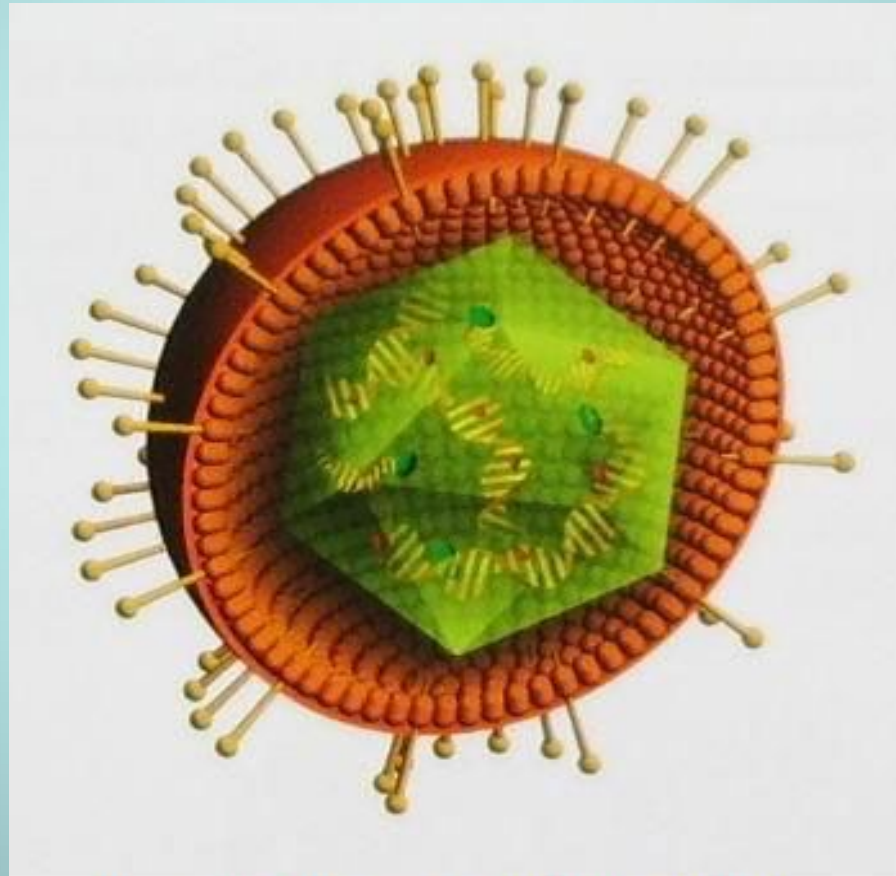


# Вирус **Varicella/ Herpes zoster**



Строение вируса возбудителя ветряной оспы  
(опоясывающий герпес)

# Rubella-вирус



Строение вируса возбудителя краснухи

Благодарим за внимание

