

**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 α/β ,
- **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 α** (лейкоцитарный), кодируется **13** генами на хромосоме **9**
- **IFN β** (фибробластный), кодируется **1** геном на хромосоме **9**

IFN τ / ϵ (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 α и IFN β

Вирусная инфекция вызывает синтез **IFN α/β** , 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

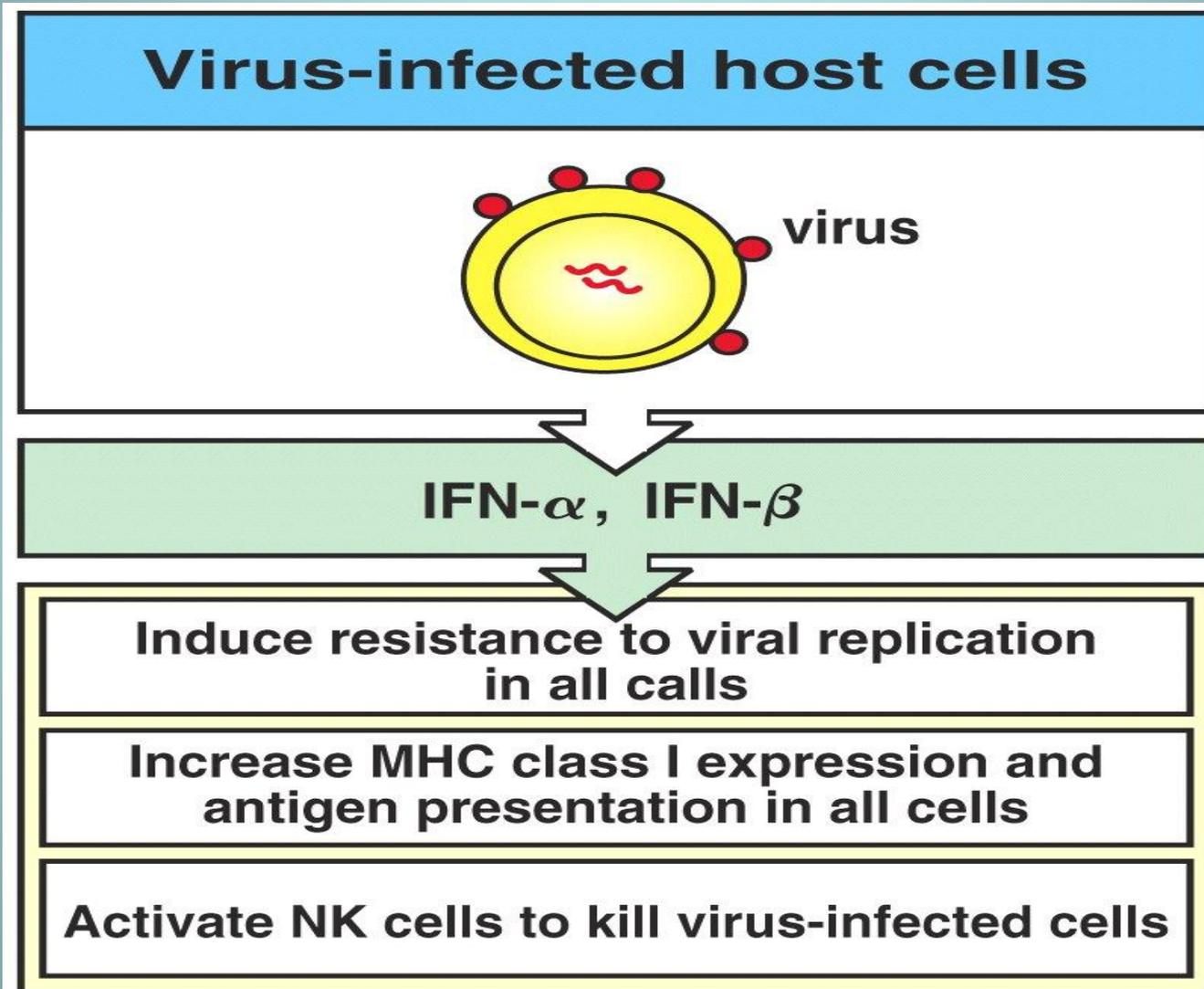
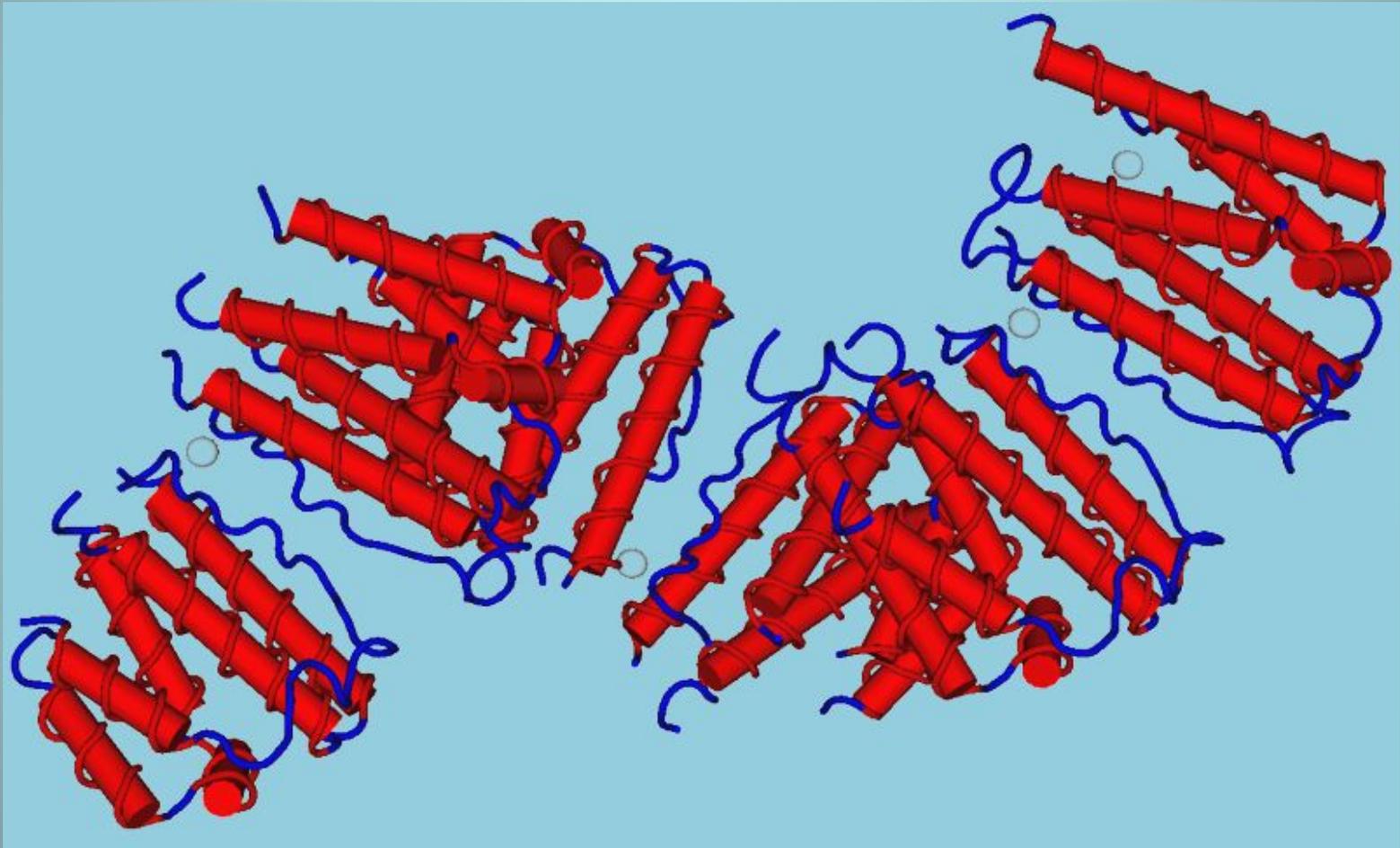
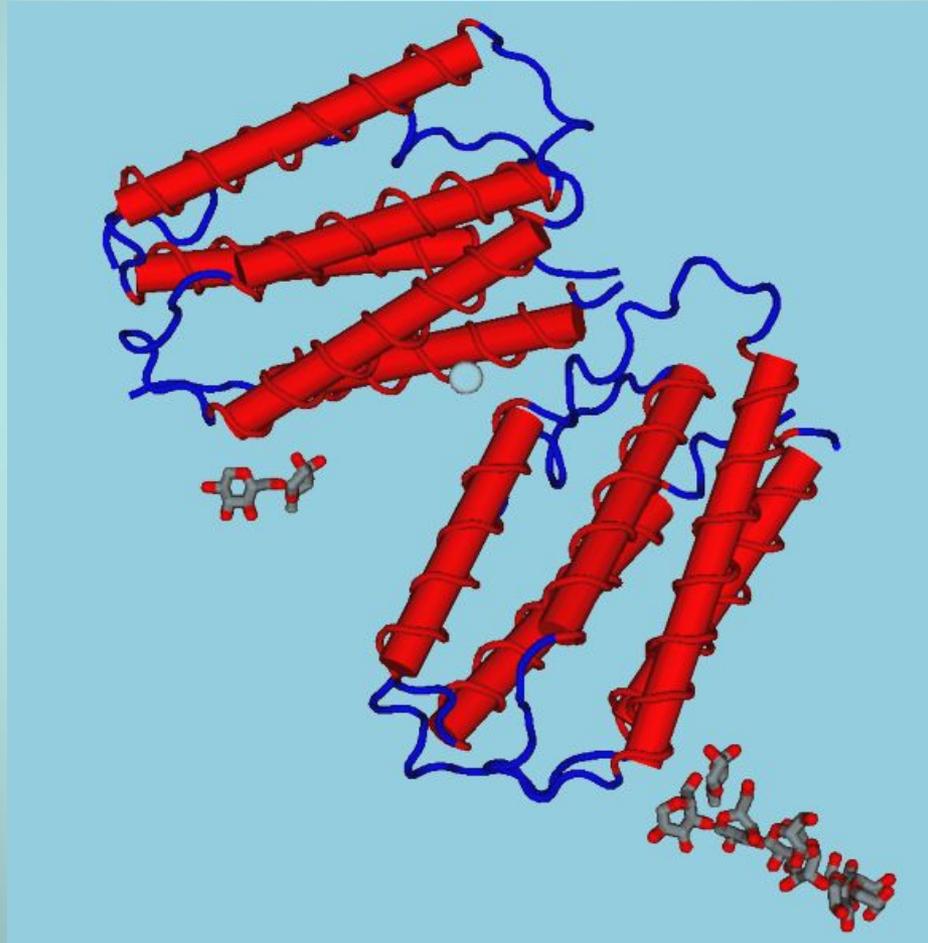


Figure 2-48 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IFN α



IFN β



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**).

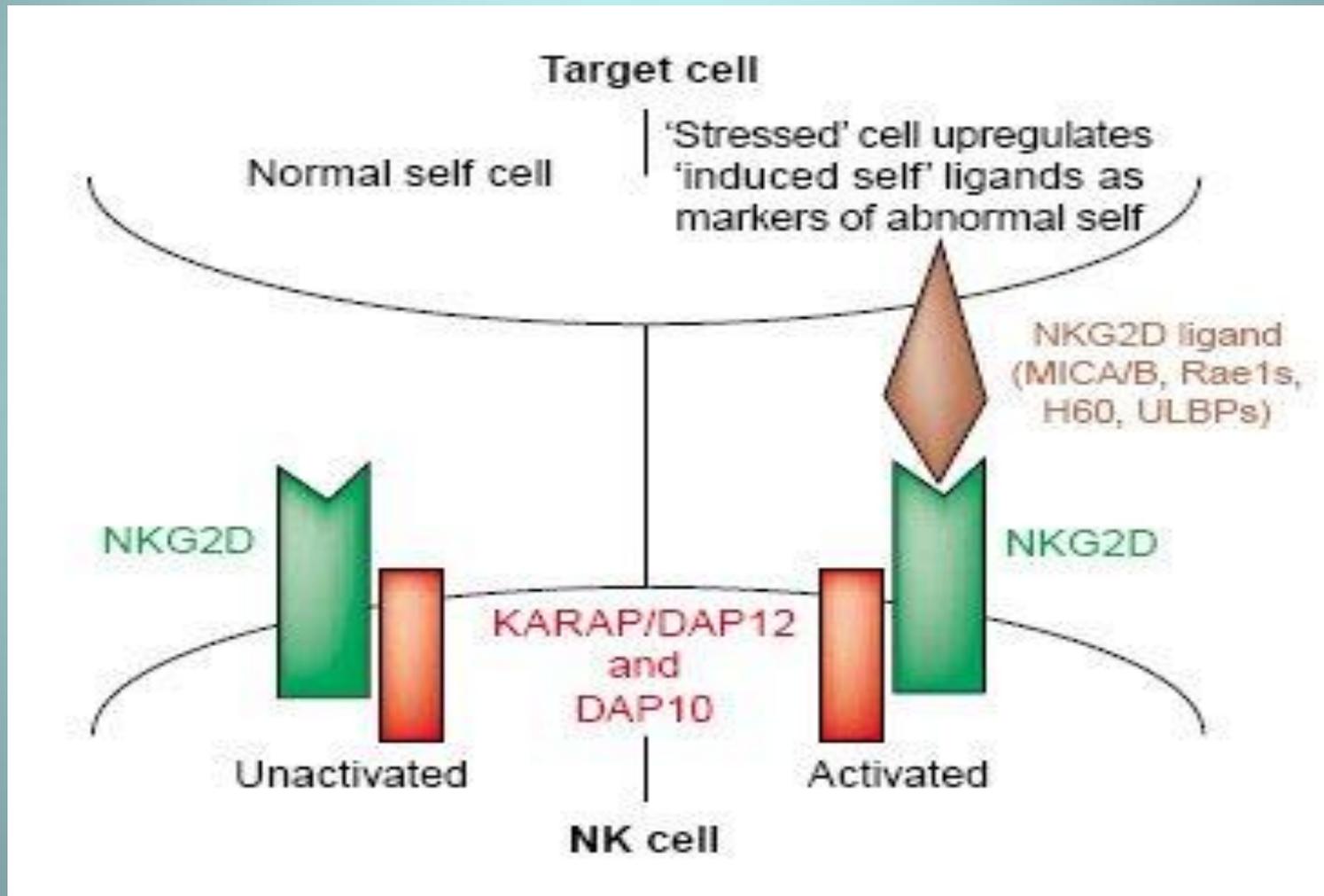
Активированные **NK-клетки** определяются в течение **2-х** дней вирусной инфекции.

Функции:

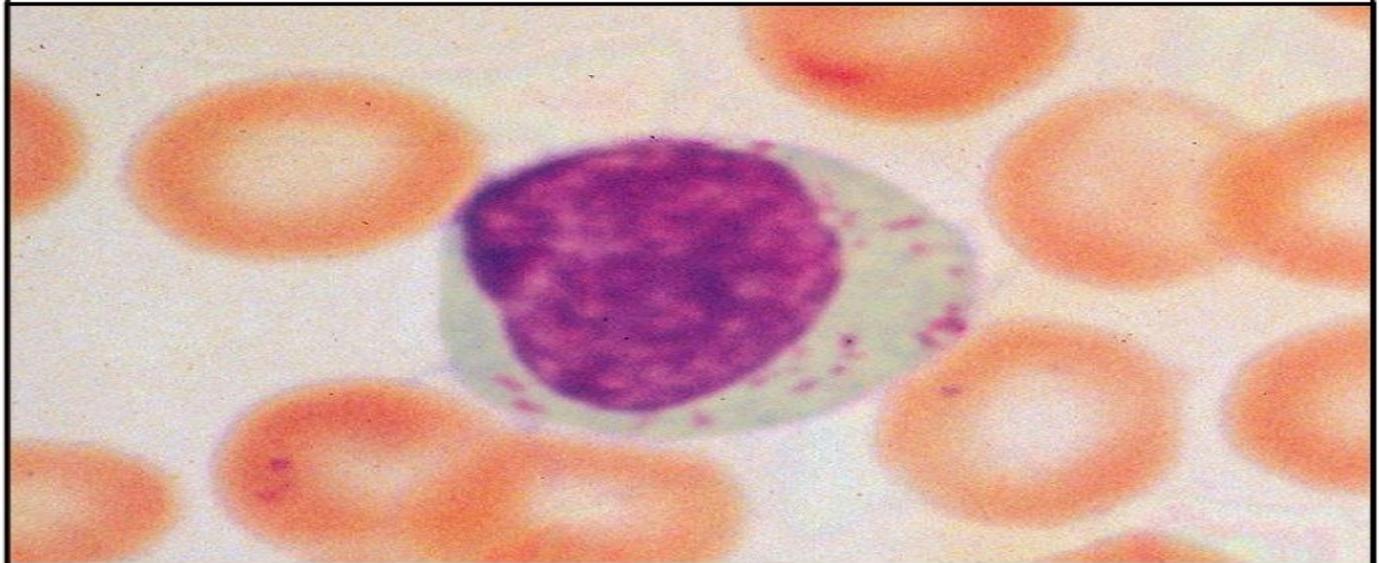
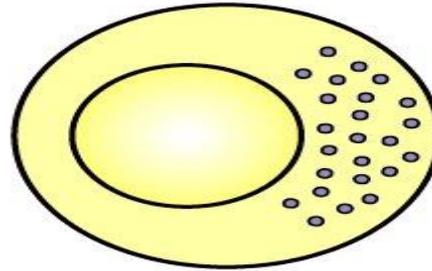
- прямой цитолиз через продукцию перфоринов и гранзимов,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность (**АЗКЦ**)
 - **Механизм:**нагруженные **IgG**-антителами клетки-
 - мишени связываются через **FcγRIII**-рецепторы с **NK**-посредством механизма перфорин-зависимого киллинга
- Стимуляция продукции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

NK-клетки

в норме - неактивированные
при вирусной инфекции - активированные



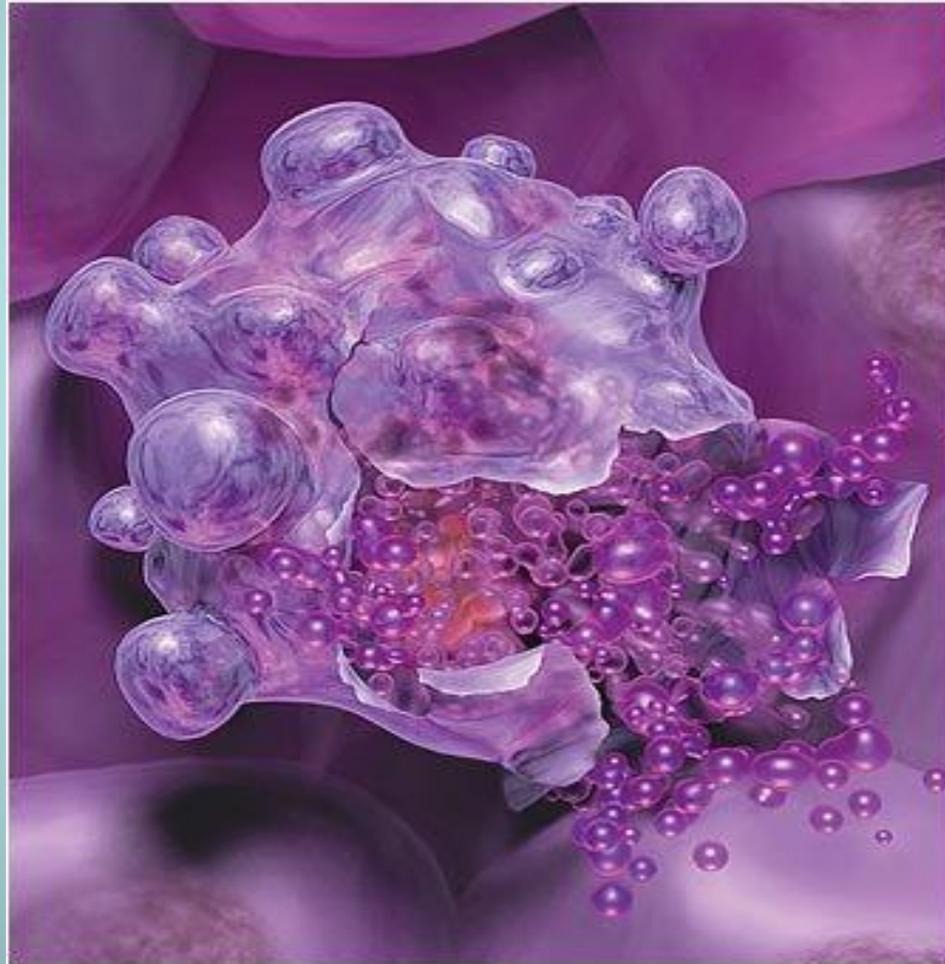
Natural killer (NK) cell



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- α (**TNF α**), **NO** (окись азота) и **IFN α**

Activated macrophage

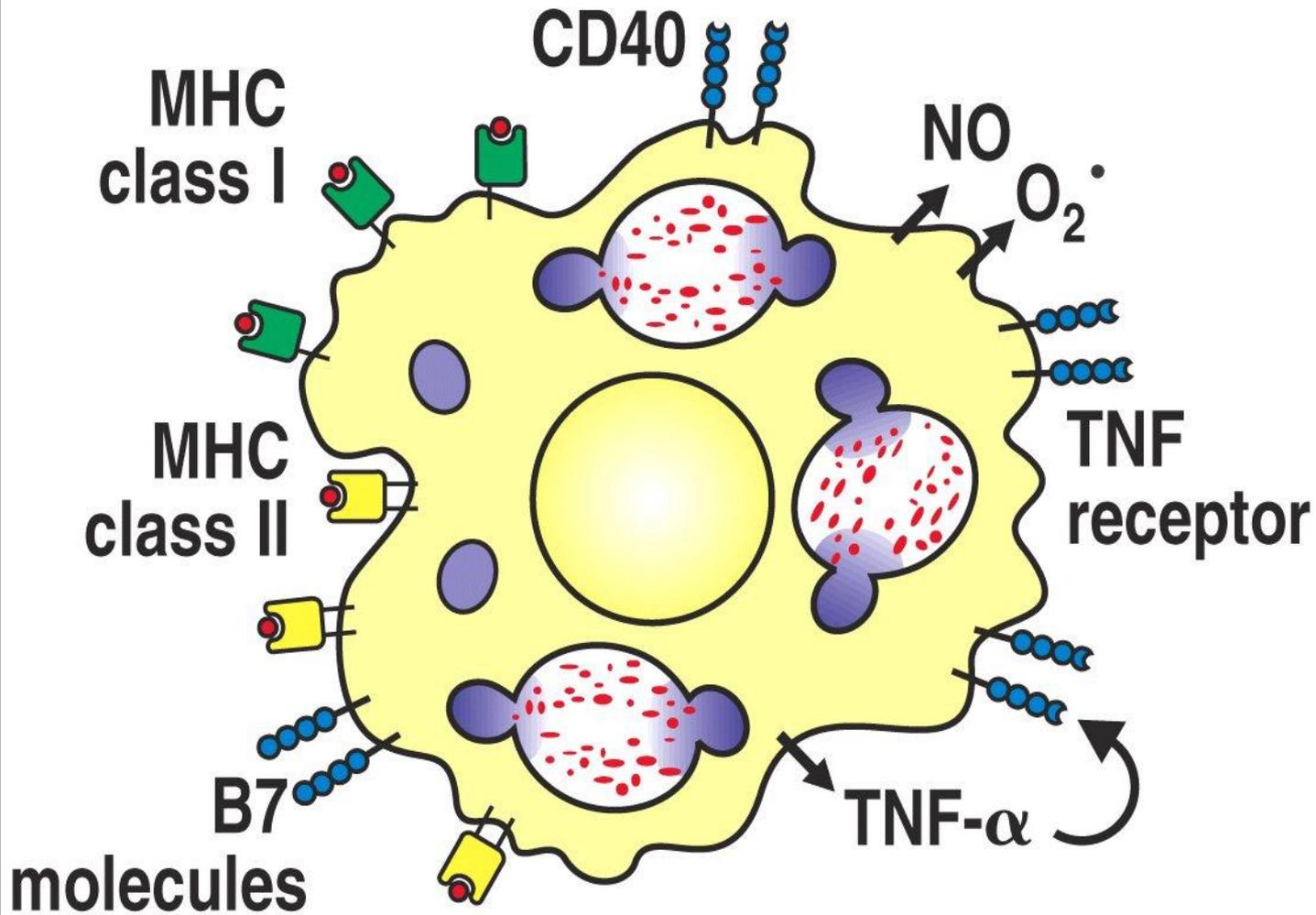


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

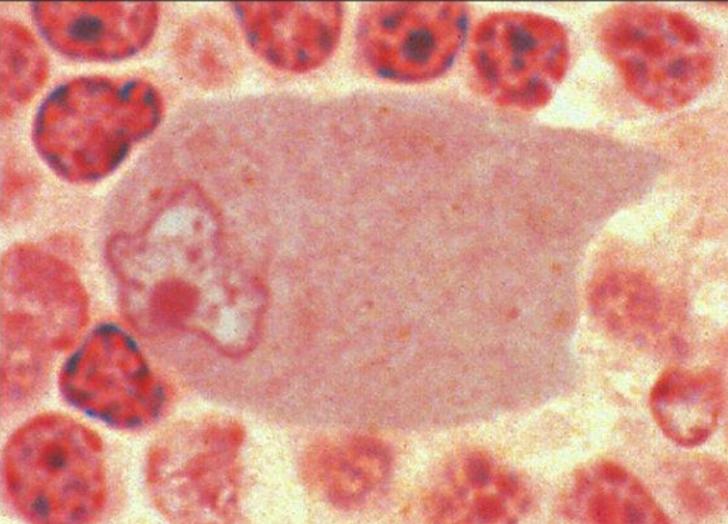
Cell	Activated function	
Macrophage	 <p>A light micrograph showing a large, pale macrophage with a foamy or vacuolated cytoplasm, surrounded by numerous smaller, darker-staining cells.</p>	<p>Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p>Antigen presentation</p>
Dendritic cell	 <p>A light micrograph of a dendritic cell, characterized by its star-like shape 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 α** 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)

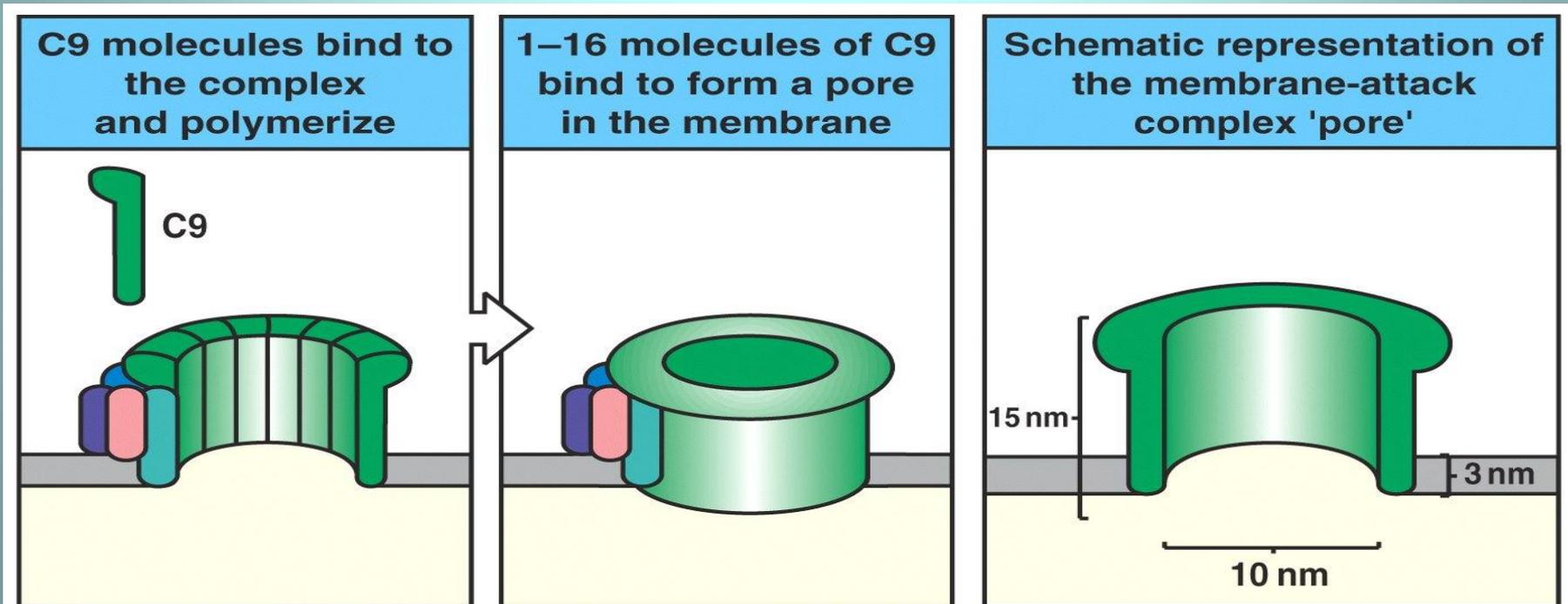
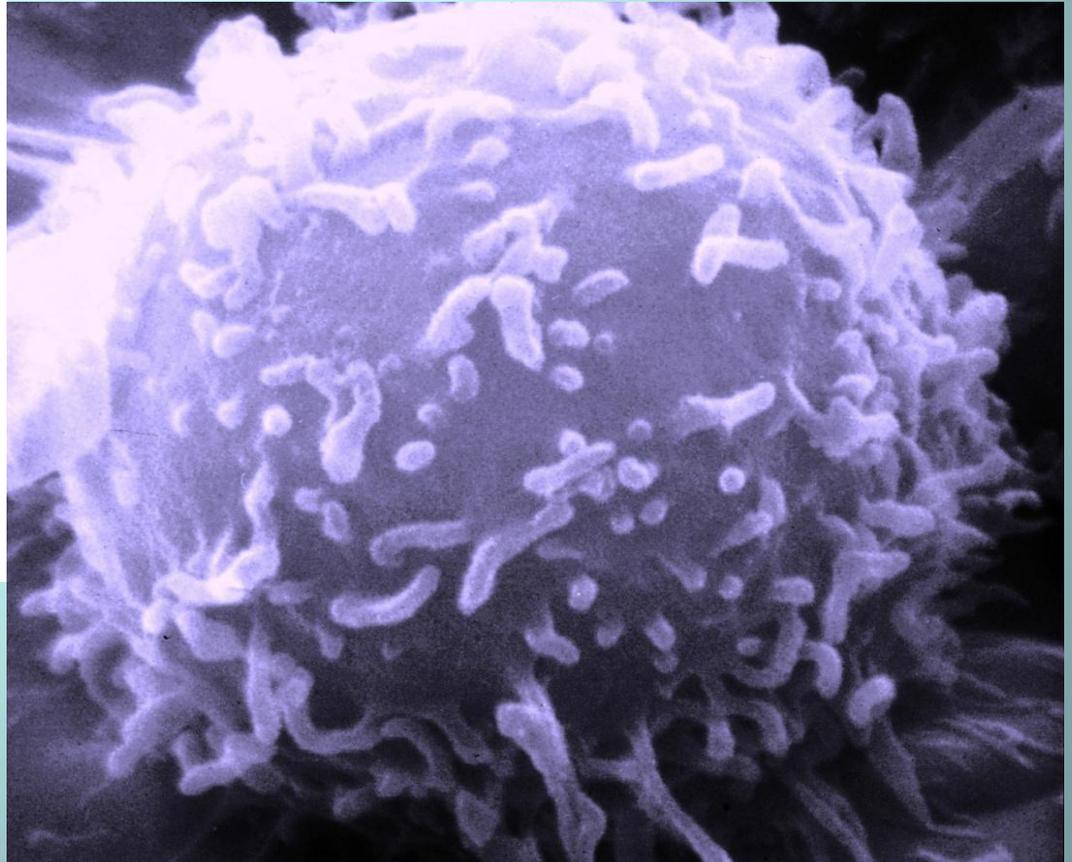


Figure 2-35 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Адаптивный иммунитет

T-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 γ** 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

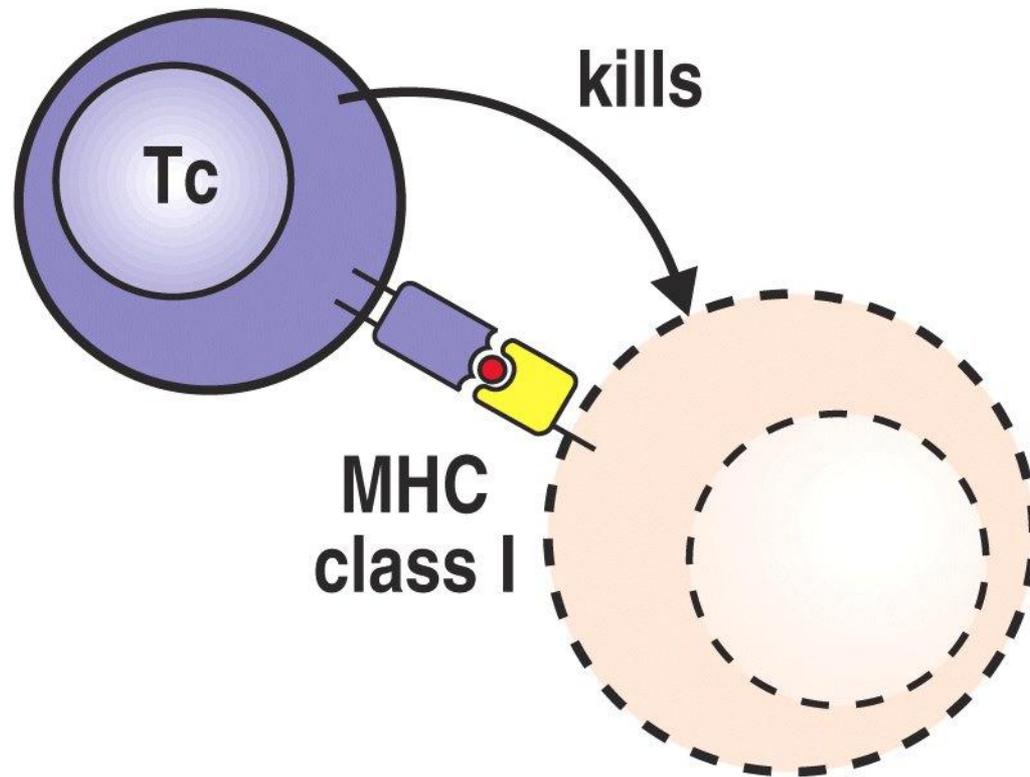
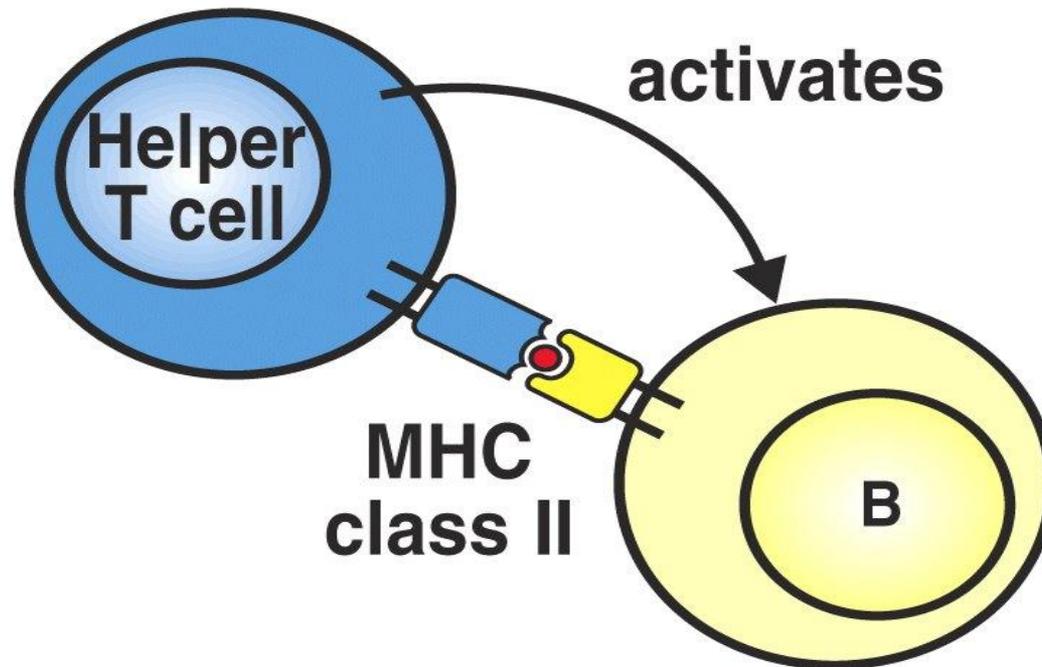


Figure 1-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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



Факторы адаптивного иммунитета

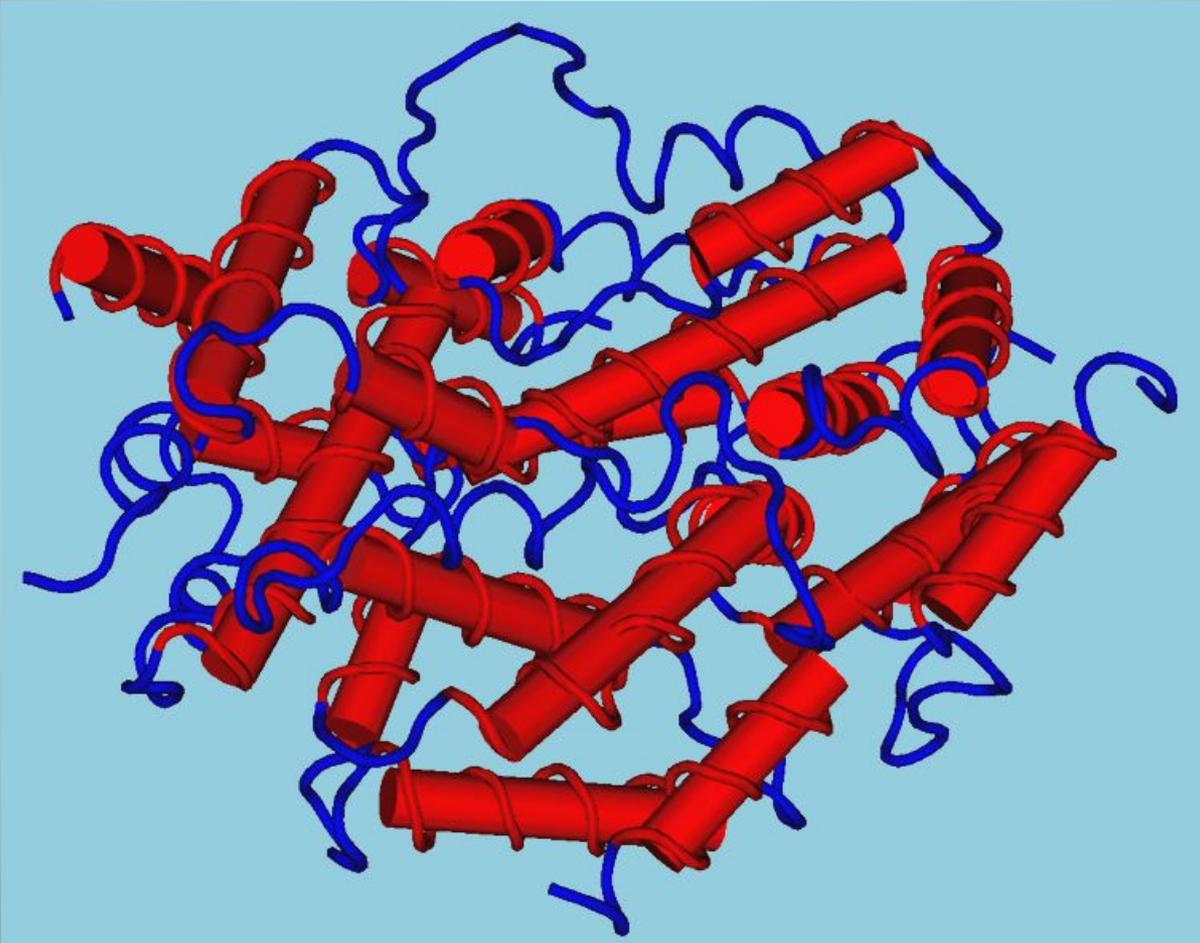
Антитела (иммуноглобулины, Ig)

участие в активации системы комплемента и последующий киллинг инфицированных вирусом клеток

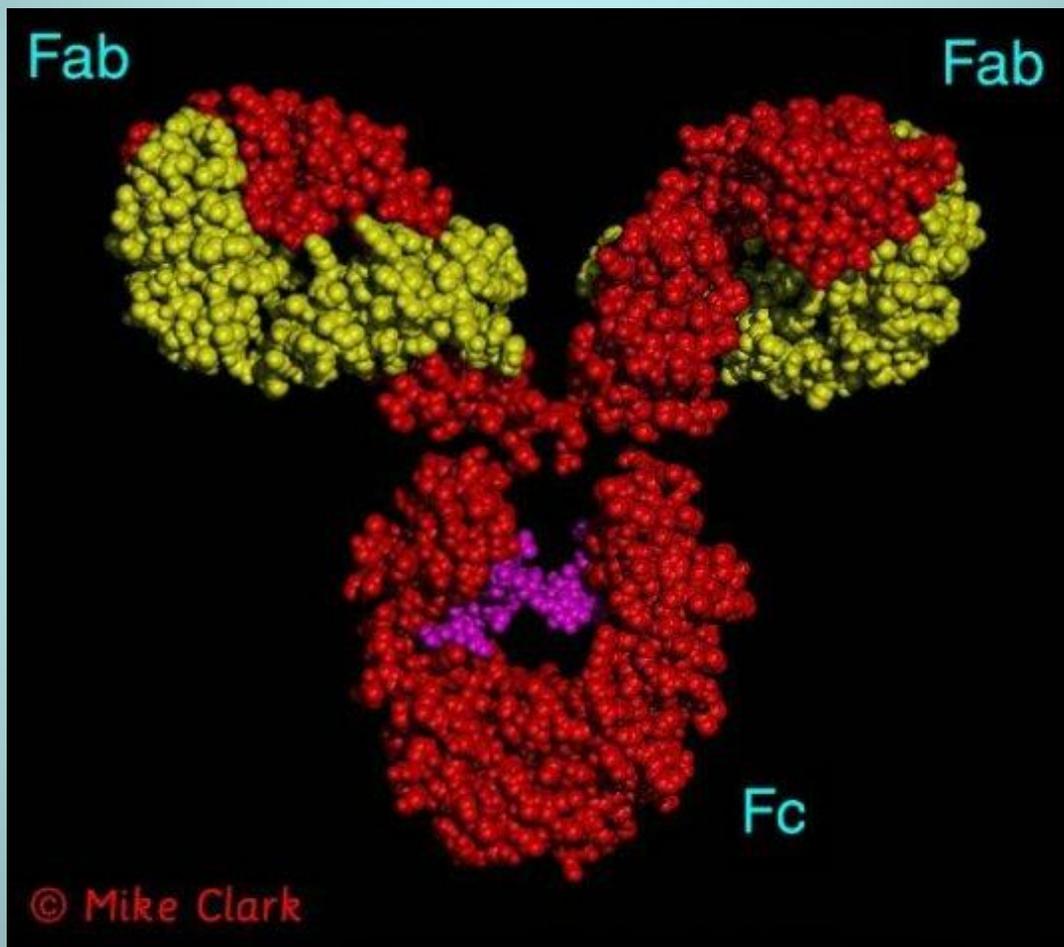
Интерферон Тип II: IFN γ (иммунный), кодируется **1** геном на хромосоме **12**. Продуцируется Т- и **NK**-клетками только после антигенной стимуляции

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

IFN γ



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. Иммунокорригирующая 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)

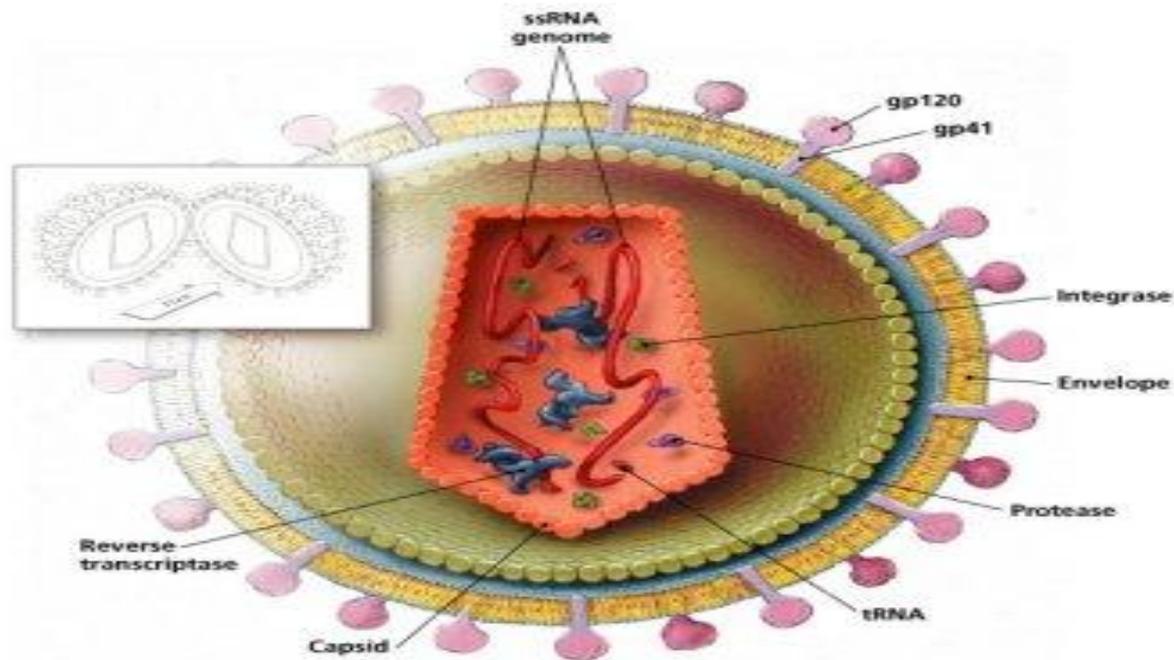
6 Ингибиторы обратной транскриптазы:

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

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

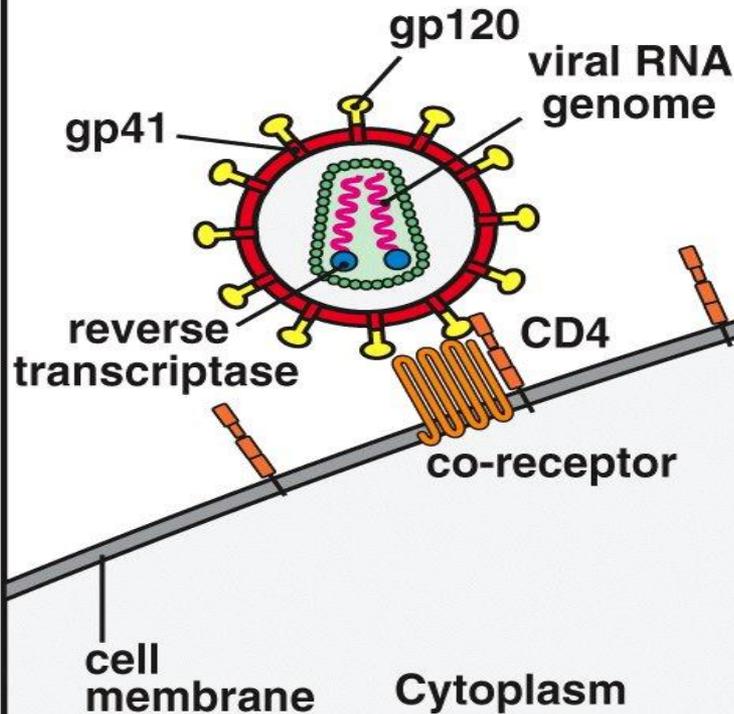
ВИДАРАБИД: аналог аденина (пурины) (герпетический энцефалит)

Вирус иммунодефицита человека инфицирует **CD4+** клетки

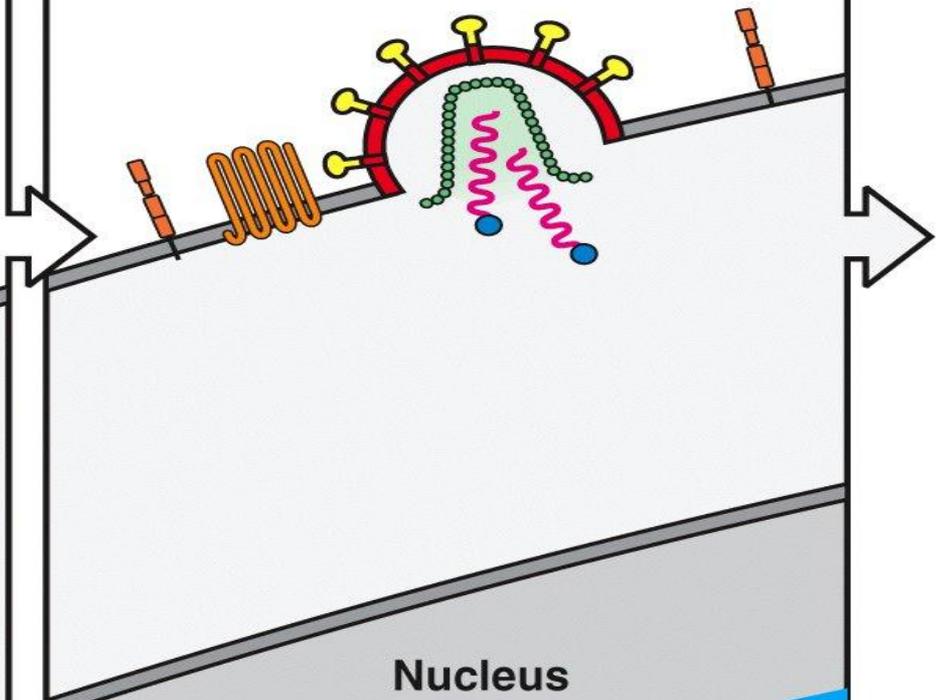


ВИЧ

Virus particle binds to CD4 and co-receptor on T cell

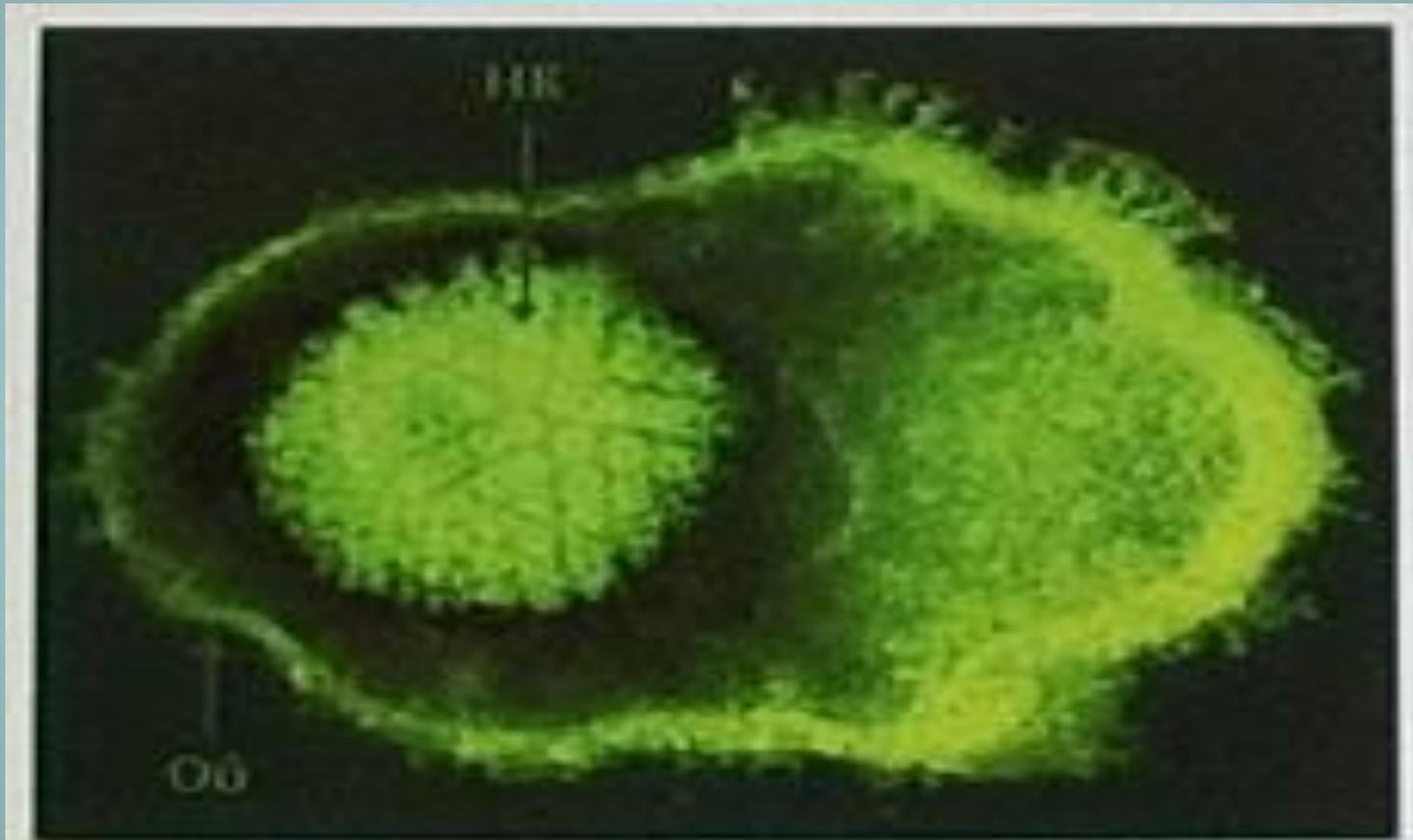


Viral envelope fuses with cell membrane allowing viral genome to enter the cell



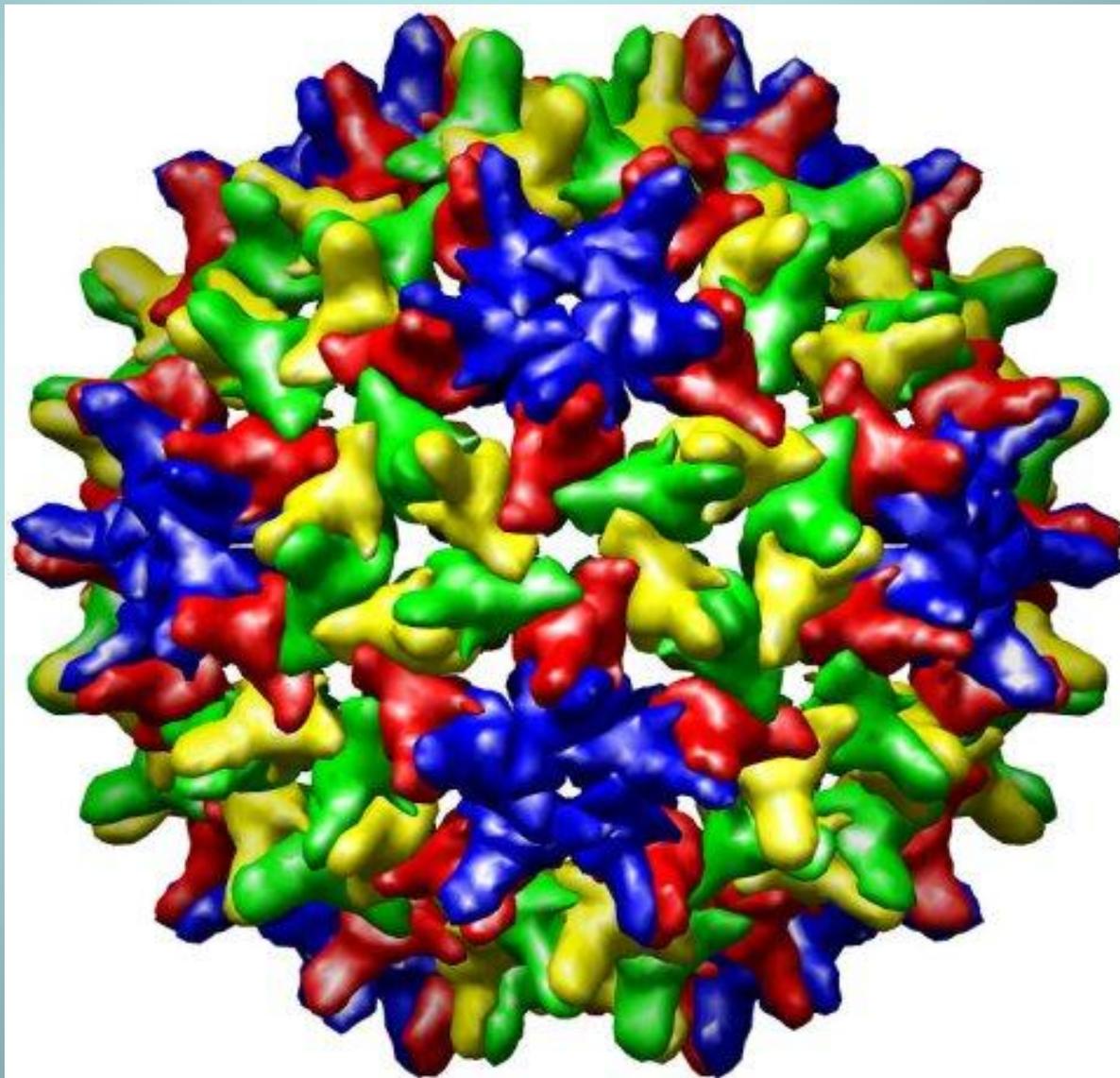
Вирус гепатита В

двунитевая ДНК с однонитевым участком



Строение вируса возбудителя гепатита

Вирус гепатита В

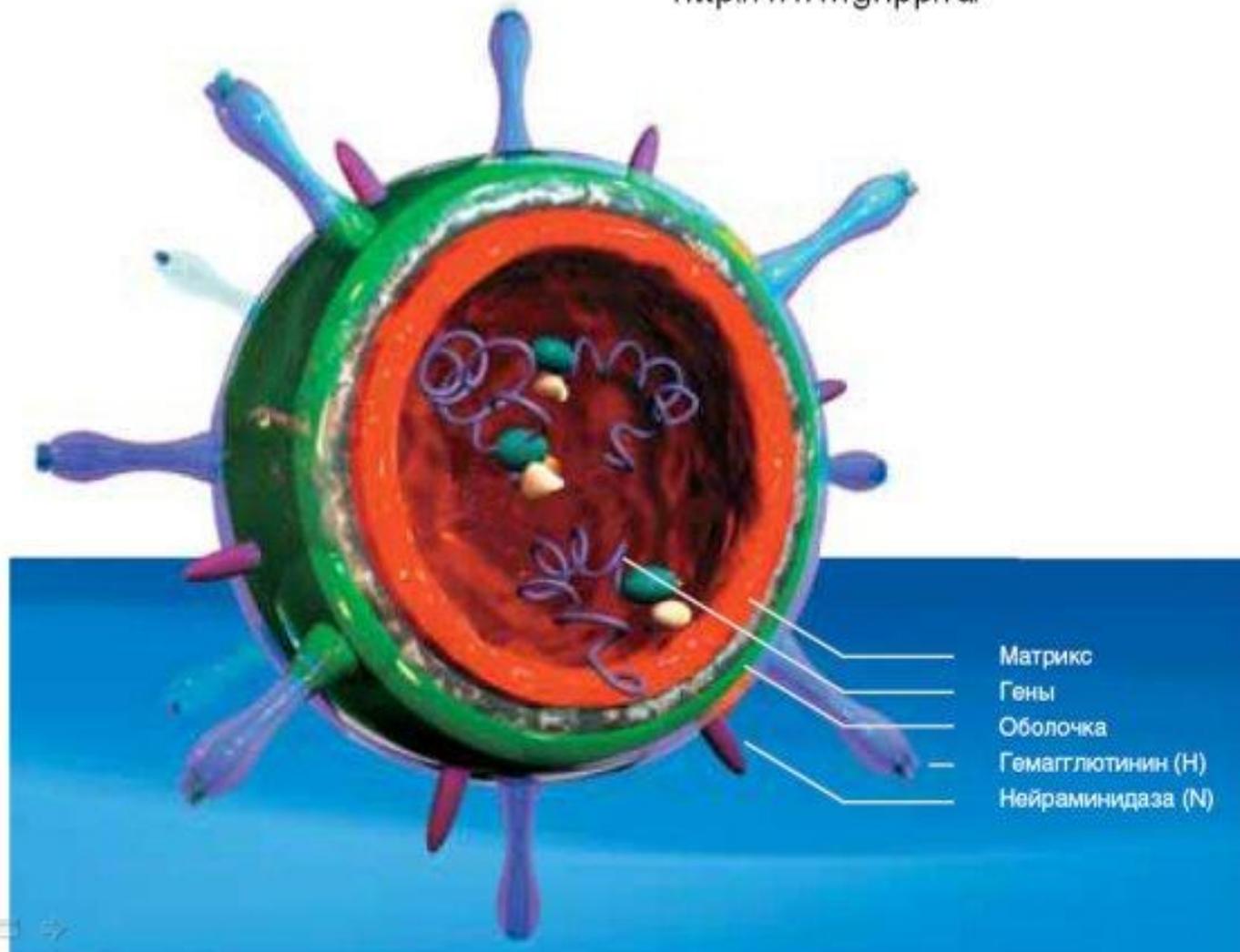


Вирус гепатита С

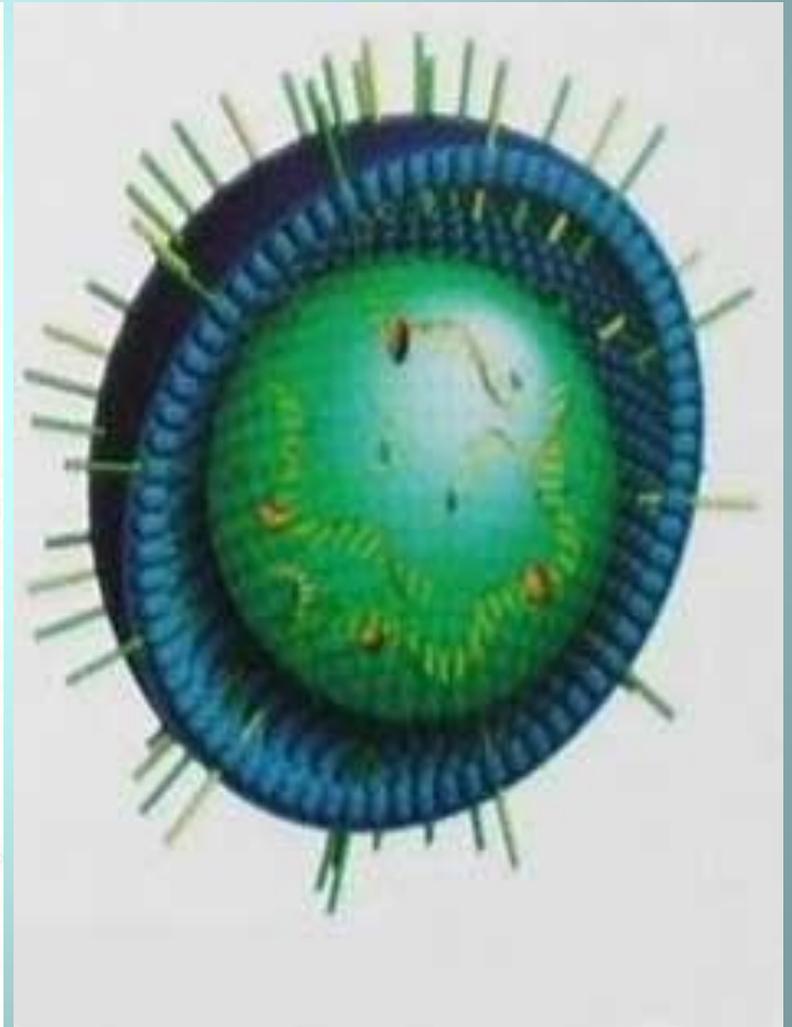
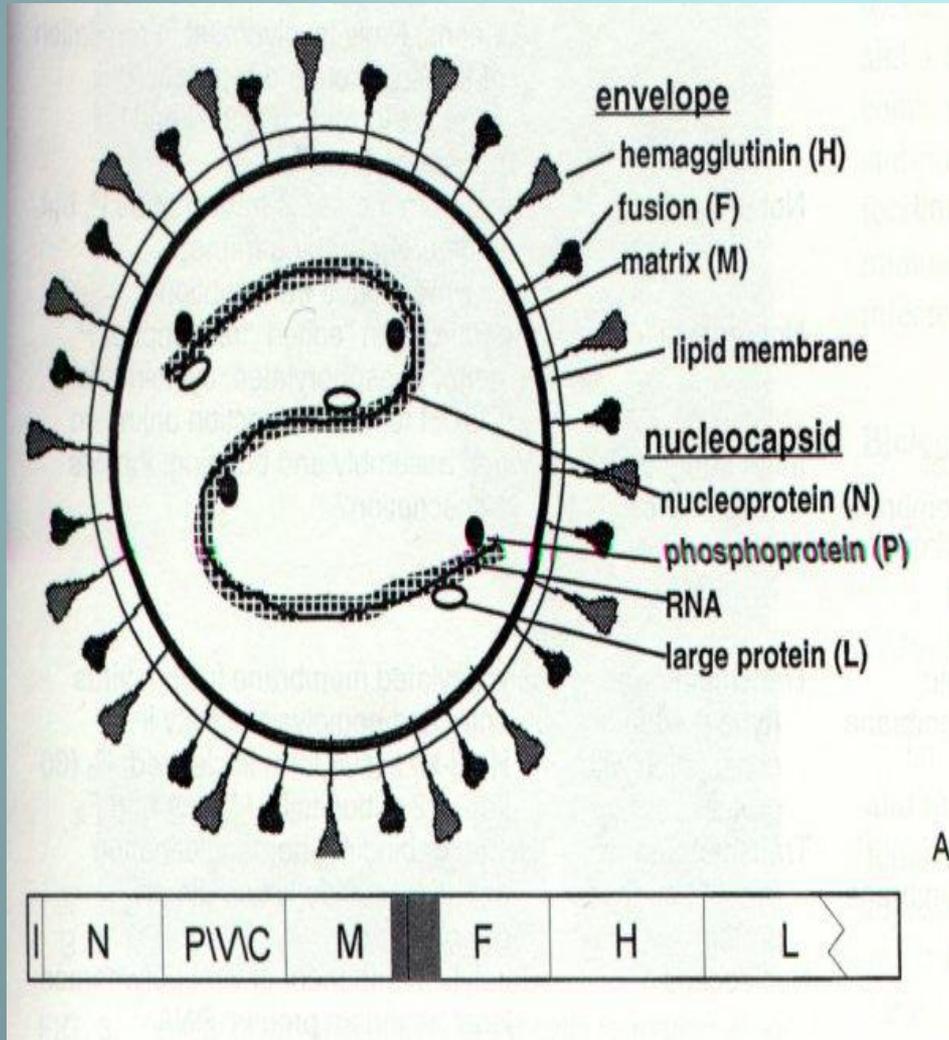


Вирус гриппа

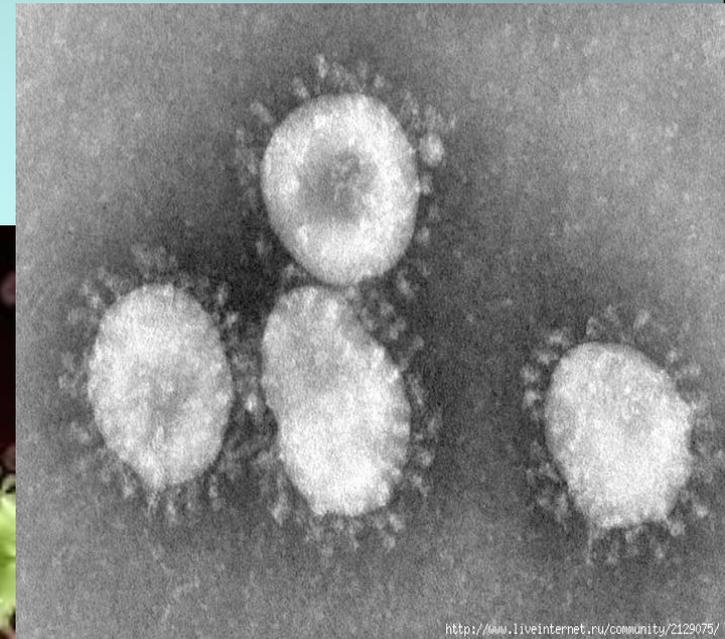
<http://www.gripp.ru/>



Вирус кори



Коронавирус - возбудитель **SARS**



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 рецидивирующие 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 γ** . **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.

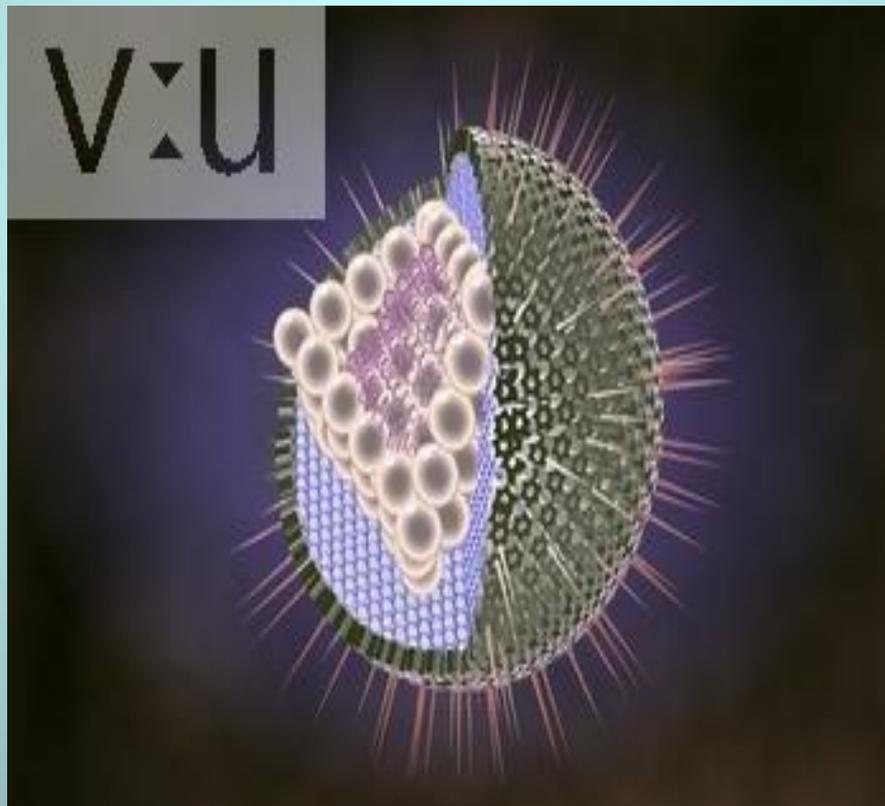
НЕОВИР (индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее действие)

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

Стратегии вирусного генома – (уклонение от действия иммунных механизмов)

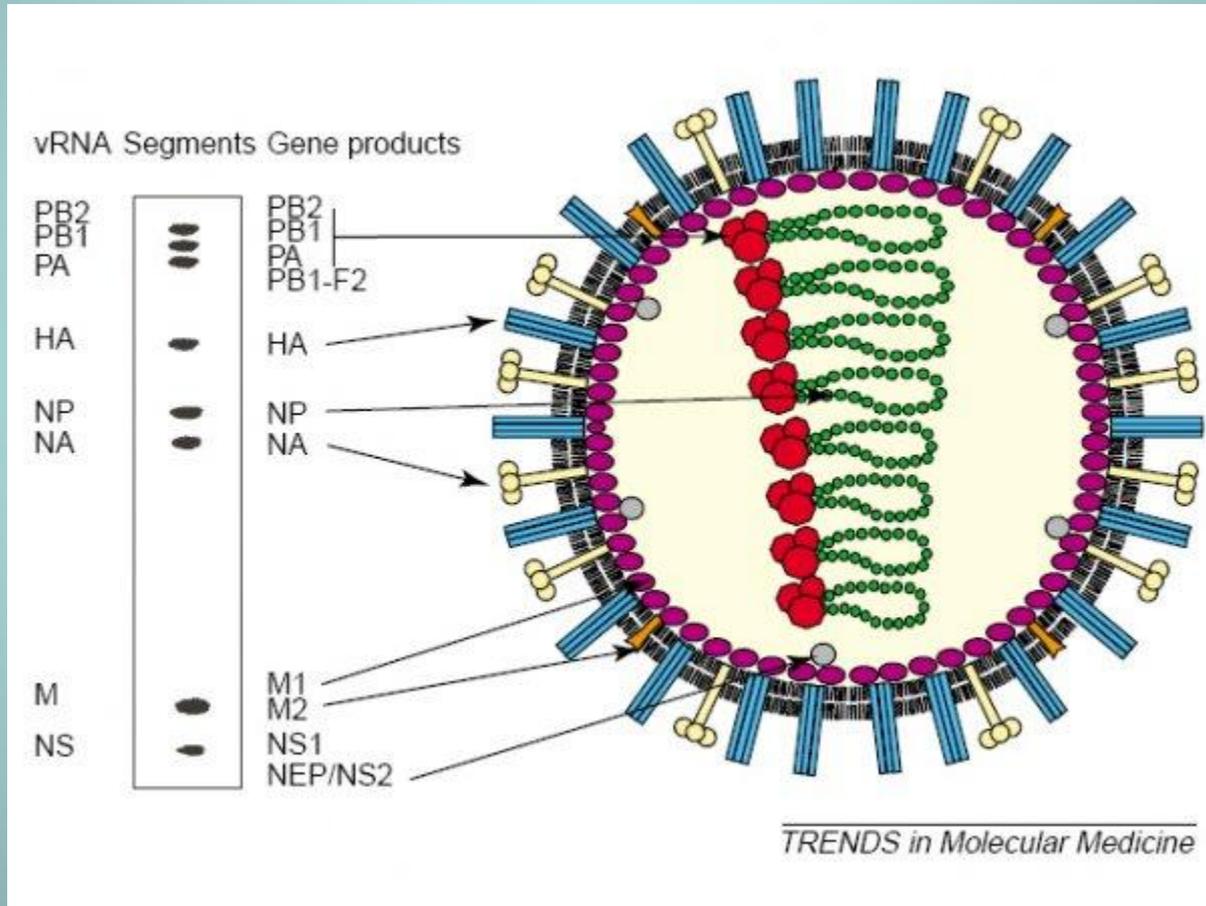
- Латенция (**Herpes-вирусы**)
- Антигенная вариабельность (мутация в геноме вирусных белков **H** и **N** вируса гриппа)
- Подавление системы интерферона:
 - аденовирусы и **Herpes-вирусы** (нарушение активности протеинкиназы или **2'5'** –олигоденилат синтетазы, вирус оспы (продукция растворимых рецепторов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

Herpesvirus (латенция)



Вирус гриппа

Антигенная изменчивость (**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,

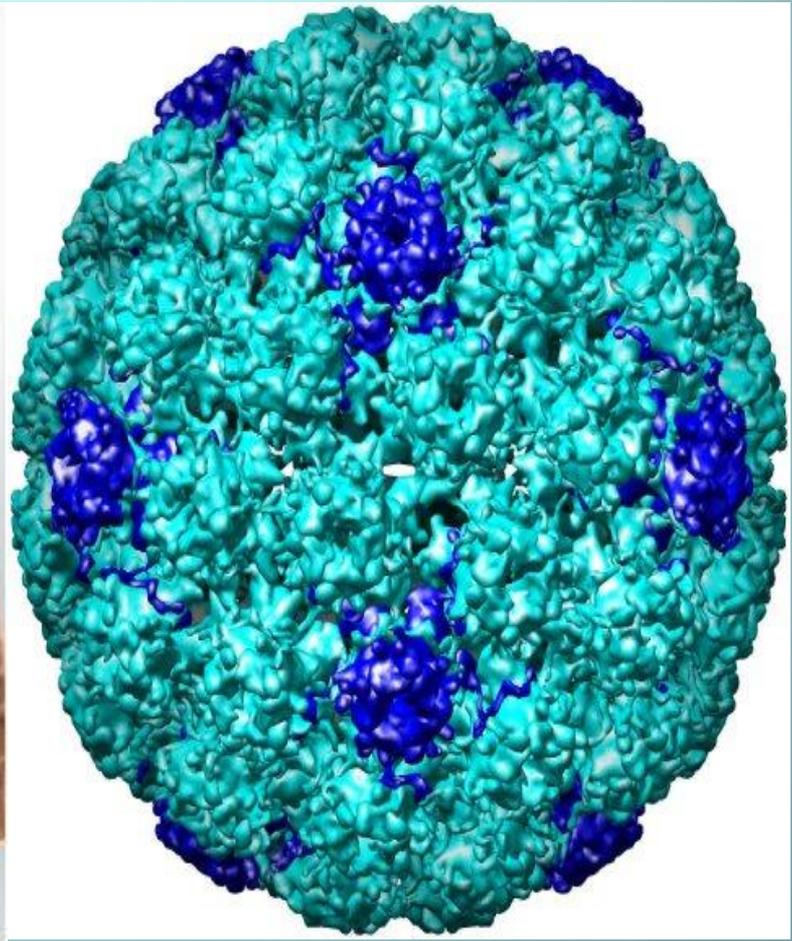
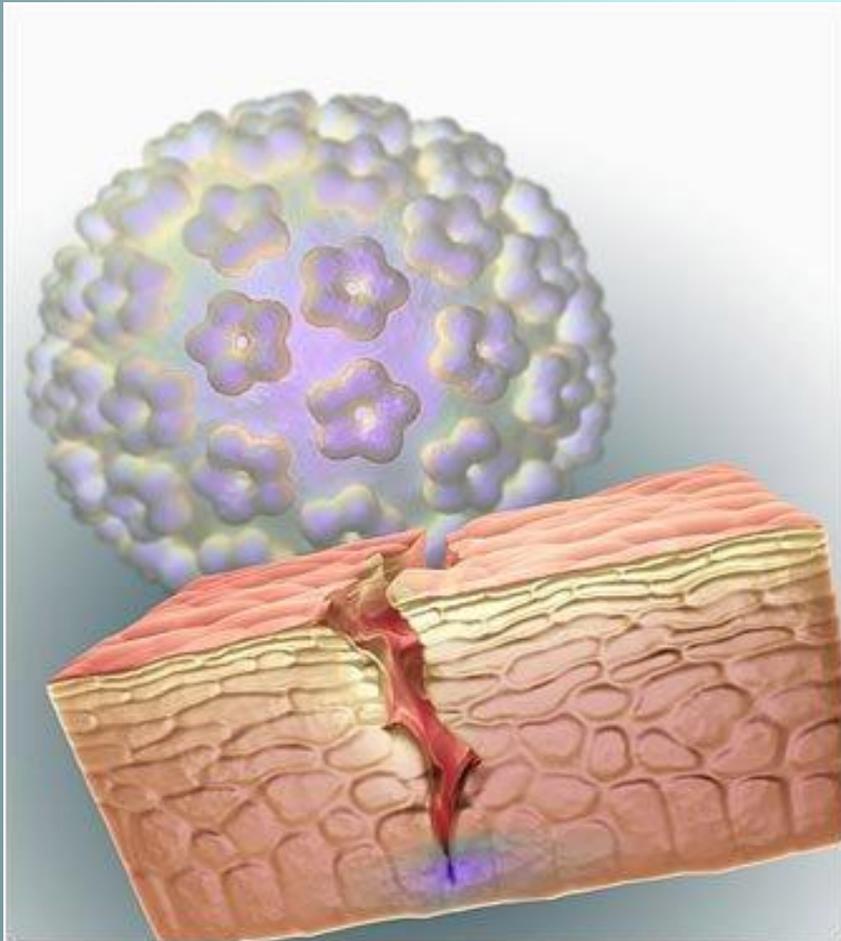
где мишенью служат клетки Лангерганса



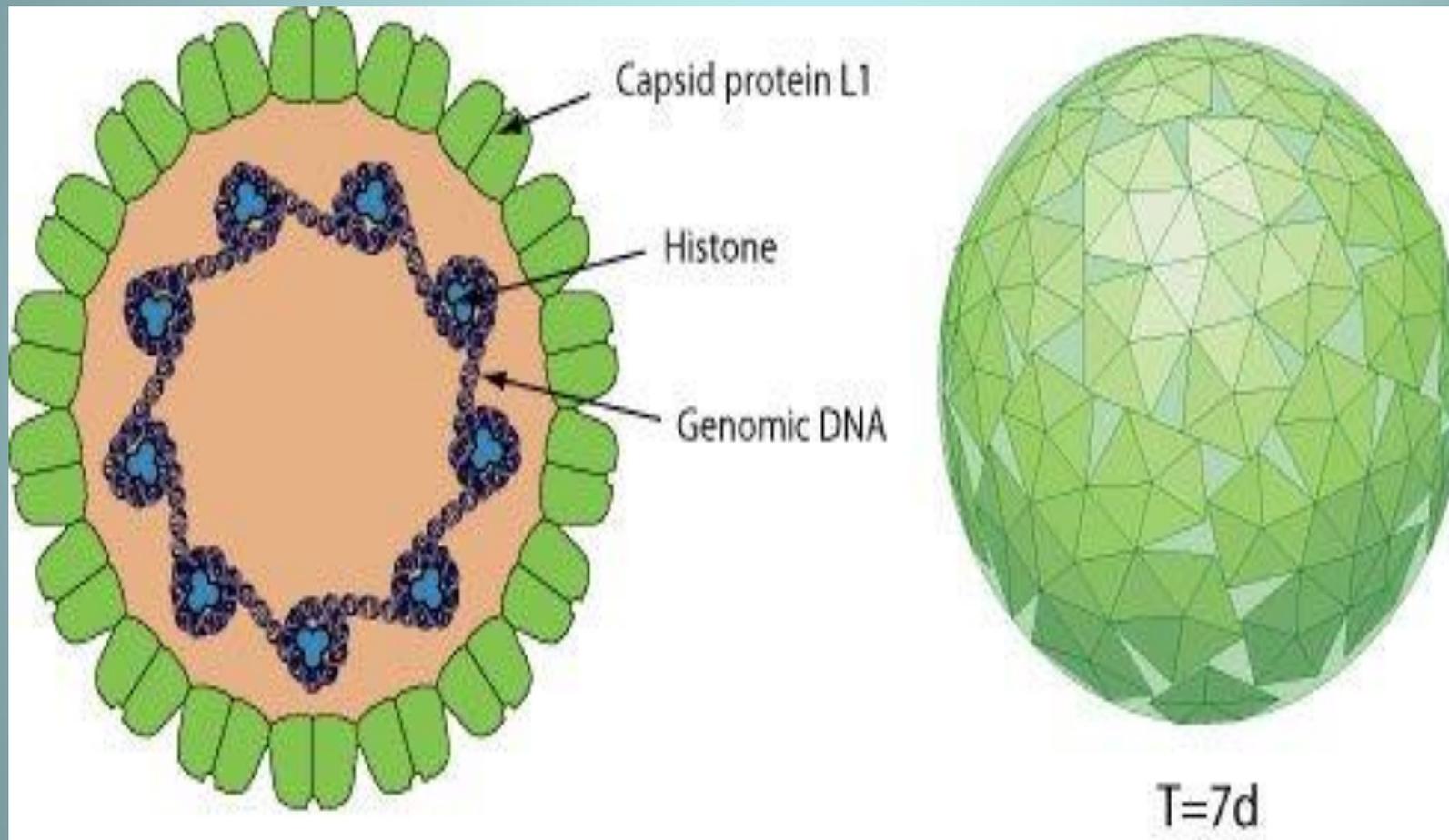
Новые вакцины

- **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

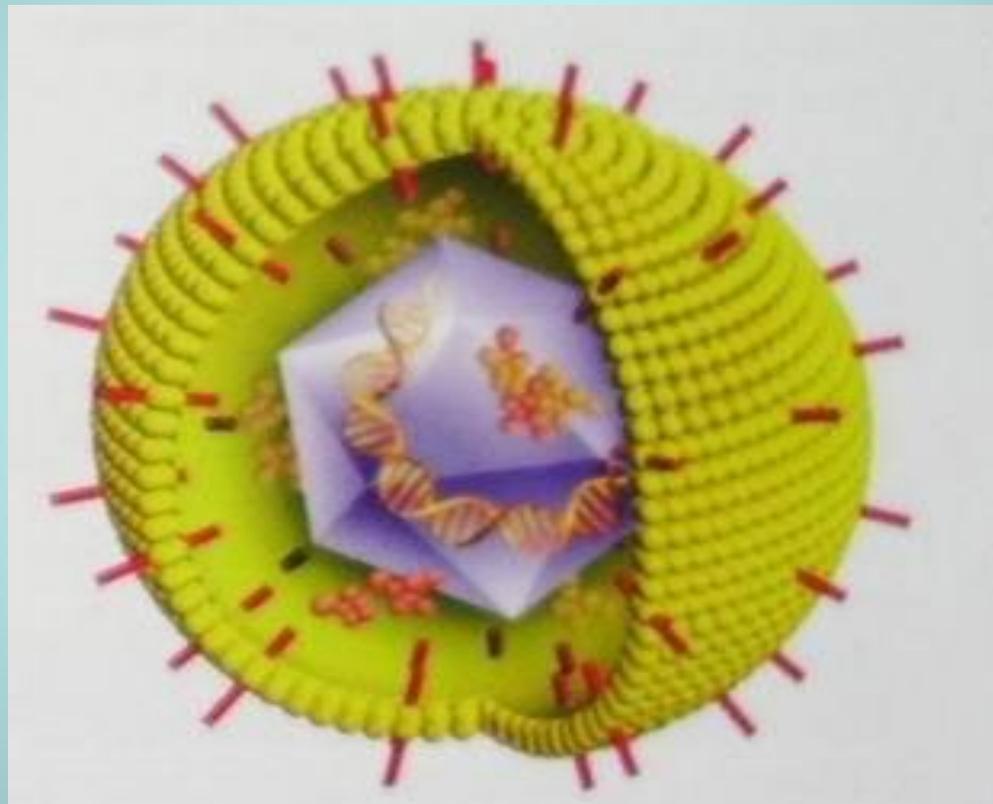
Папилломавирус



Вирус папилломы человека

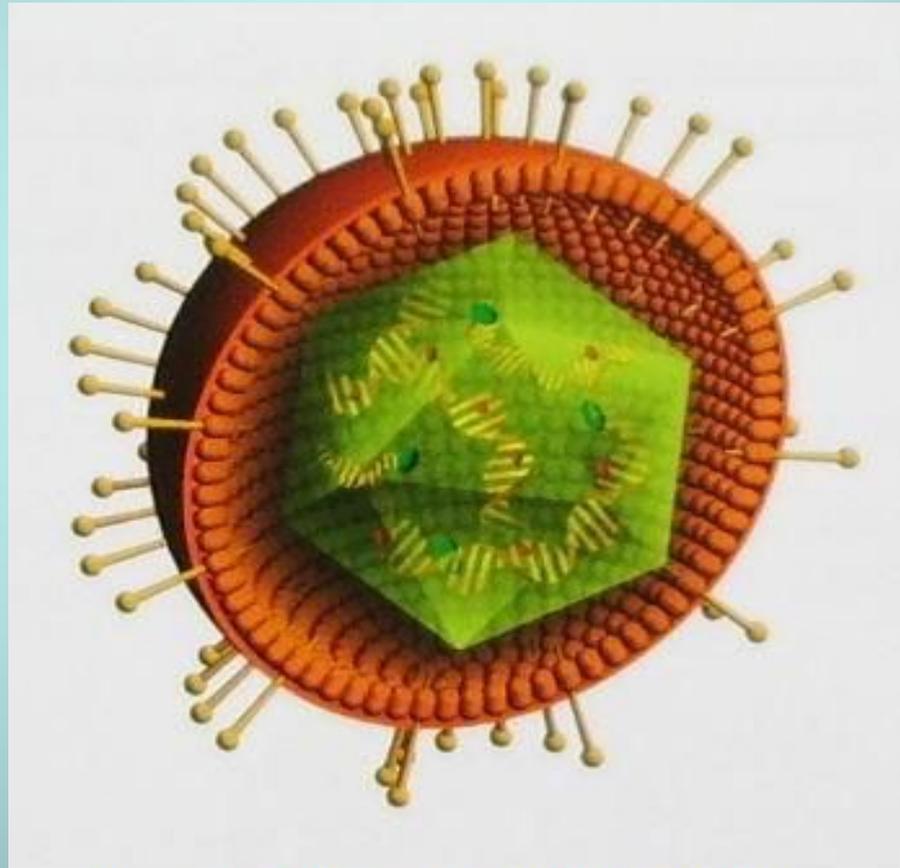


Вирус **Varicella/ Herpes zoster**



Строение вируса возбудителя ветряной оспы
(опоясывающий герпес)

Rubella-вирус



Строение вируса возбудителя краснухи

Благодарим за внимание

