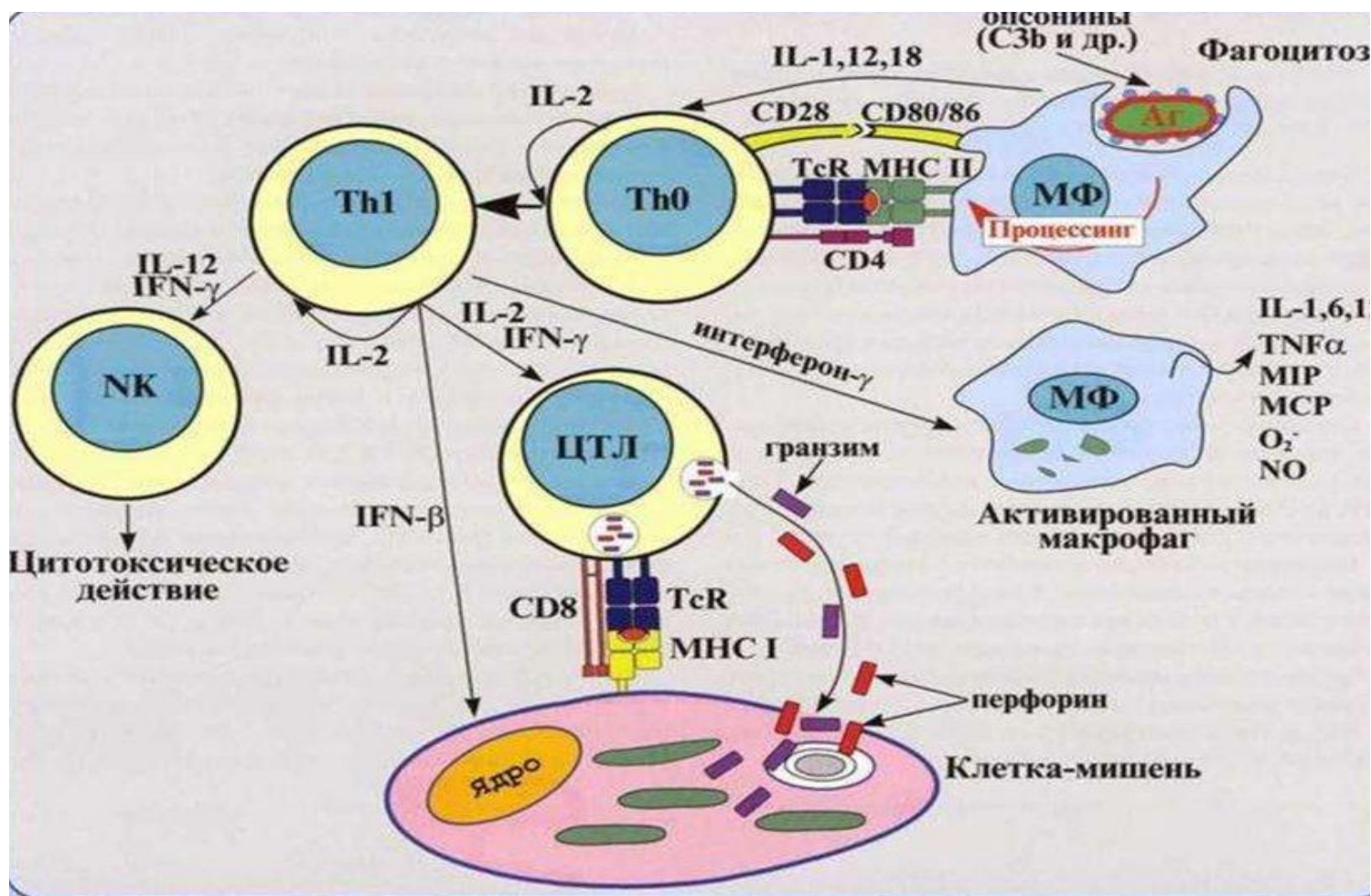


# **Тема 6: Особенности противовирусного иммунитета. Противовирусные препараты.**

УД Основы микробиологии и иммунологии  
Преподаватель Прокофьева Наталия Сергеевна

# ВОПРОС 1

## Особенности противовирусного иммунитета



# Противовирусный иммунитет (ПВИ)

- В защите организма от вирусов участвуют все системы иммунитета, однако ПВИ имеет существенные характерные особенности. Эти особенности определяются природой вирусов, характером их тропизма и паразитизмом в инфицированной клетке.

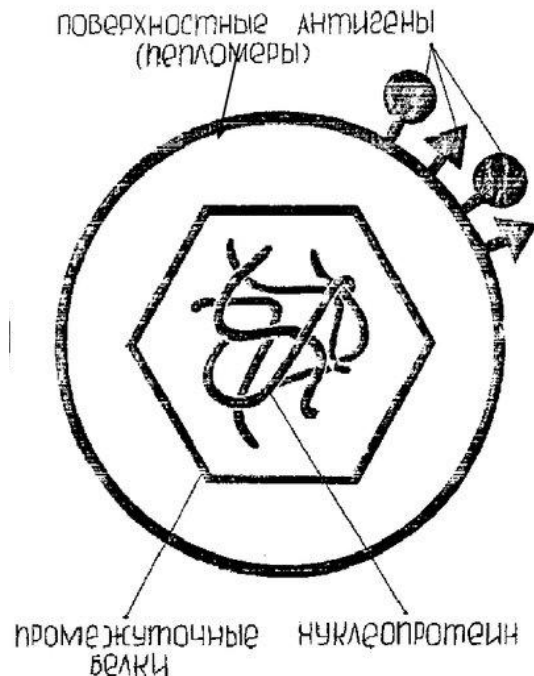
*Прежде чем рассматривать ПВИ, необходимо вспомнить вопрос «Антигены вирусов»*

# Вирусные антигены

## Виды антигенов

- Несмотря на простую структурную организацию вирусов, антигенный состав сложен, и зависит от структуры и биохимического строения вириона.

*Например, простые вирусы имеют от одного до нескольких капсидных антигена (АГ); а сложные вирусы обладают более сложным набором антигенов.*



- **Поверхностные (капсидные), и антигены рецепторов** – располагаются на внешней оболочке (капсиде, суперкапсиде). Играют важную роль в формировании иммунитета.

Нейтрализация таких антигенов лишает вируса присоединиться к чувствительным клеткам.

- **Внутренние АГ, локализованные в глубине**, играют наименьшее значение, так как не доступны действию вируснейтрализующему действию антител (АТ). Но имеют важное значение в развитии заболевания (патогенезе), так как обладают аллергенными и токсичными свойствами.
- **Ферменты** (нейраминидаза, полимеразы и др.), **нуклеиновые кислоты** тоже являются антигенами.
- **Вирусиндуцированные АГ** (поверхностные, структурные, ядерные и т.д.)-вновь возникшие АГ вирусов, отличающиеся от предыдущих, стимулируют клеточный и гуморальный иммунный ответ.

# Виды противовирусного иммунитета

- **Врожденный иммунитет** – формируется в результате действия неспецифических факторов:

- клеточная резистентность
- кожные покровы и слизистые
- интерферон
- ЕК-киллеры
- макрофаги
- система комплемента (в меньшей степени)
- общефизиологические реакции (повышение Т тела, выделение вирусов с биологическими жидкостями, ацидоз, местная гипоксия)
- вирусные ингибиторы

- **Приобретенный иммунитет** – формируется при участии специфических факторов гуморальной (АТ) и клеточной защиты.
- Развивается, если инфицирующая доза вируса велика, и он смог преодолеть врожденные неспецифические барьеры входных ворот, и начал репродуцироваться.
- В этом случае запускается механизм иммунного ответа: распознавание вирусных антигенов (Т-хелперами)-выбор пути иммунного ответа (в зависимости от локализации вируса)-уничтожение

# ИММУНИТЕТ

Врожденный  
(неспецифическая  
резистентность)

Приобретенный  
(специфический)

Клеточный

Гуморальный

Клеточный

Гуморальный

Активный

Пассивный

Постинфекционный

Поствакцинальный

Сывороточный

Плацентарный  
(материнский)

# Иммунологический эффект действия врожденных факторов

- **Клеточная резистентность** – отсутствие на клеточных мембранах специфических рецепторов, комплементарных вирусным белкам. Таким образом, вирион не может присоединиться к чувствительной клетке.
- **Целостные кожные покровы и слизистые** являются механическим барьером к проникновению вируса, только при их нарушении включаются внутренние механизмы неспецифической защиты.
- **Температурный фактор**, повышение температуры тела при вирусной инфекции имеет существенное значение в защите, так как не только активирует многие защитные механизмы, но и обеспечивает термоинактивацию вирусов. Большинство вирусов подавляется при температуре более 39 С. Поэтому при вирусных инфекциях не рекомендуют назначать антипиретики (жаропонижающие средства), если температура не повышается выше 38 С.

# **Иммунологический эффект действия врожденных факторов**

- **Интерфероны** – группа белков, синтезируемая клетками организма, обладают противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующим действием.  
Виды интерферона:
  - Альфа (лейкоцитарный)- первая линия защиты, синтезируются в первые часы инфицирования,
  - Бета (фибробластный),
  - Гамма (лимфоцитарный).
- Биосинтез интерферона запускается при связывании вириона с рецептором клетки-хозяина.
- Интерфероны не обладают прямым противовирусным действием, но влияют на активность самой клетки, которая препятствует репродукции проникшего вируса, хотя при это сама может погибнуть. А так же влияют на активность макрофагов, лимфоцитов, ЕК-киллеров, повышая их активность.



## Иммунологический эффект действия врожденных факторов

- **Вирусные ингибиторы** — это вируснейтрализующие вещества, вырабатываемые организмом. Эти вещества обнаружены в сыворотке, тканях, секретах, экссудатах организма, и активны в отношении различных вирусов. Механизм действия ингибиторов сходен с действием АТ, блокируя вирусные АГ, в результате чего вирус не может прикрепиться к клетке, и утрачивает инфекционность.

# Иммунологический эффект действия врожденных факторов

- **ЕК-киллеры** – тип лимфоцитов, не имеющих маркеров Т- и В-лимфоцитов и антигенраспознающих рецепторов. Неспецифически распознают инфицированные вирусом клетки, и их лизируют (растворяют).

Активация ЕК-киллеров начинается через двое суток после инфицирования организма, а стимуляция осуществляется интерфероном.

- **Макрофаги** – их роль заключается в поглощении вирусных частиц, переработке и представлении антигенной информации для Т-лимфоцитов. Макрофаги, это важный неспецифический противовирусный фактор защиты, обеспечивающий освобождение крови от вирусов. Однако, при некоторых вирусных инфекциях, вследствие недостаточной активации, макрофаги могут являться вместилищем для вирусов и их транспортным средством.
- **Белки системы комплемента** – играют наименьшую роль в ПВИ, по сравнению с другими факторами. Особенностью некоторых белков (С1, С2, С4) системы заключается в способности ингибировать вирусную активность. Комплемент так же повышает нейтрализующую активность YG M.

# Особенности специфического приобретенного иммунитета

- **Т-клеточный иммунный ответ**

Обеспечивается цитотоксичностью Т-лимфоцитов, которые получив специфический сигнал, мигрируют в органы-мишени репродукции вирусов, выявляют, распознают и уничтожают инфицированные клетки. В результате возникает выздоровление организма, но специфический иммунитет при этом не формируется.

Формирование специфического приобретенного иммунитета идет за счет выработки **АНТИТЕЛ**, которые могут обеспечить при вирусных инфекциях непродолжительный, или пожизненный, стойкий иммунитет

- **Гуморальный иммунный ответ**

-Формируется при биосинтезе вирусоспецифических антител.

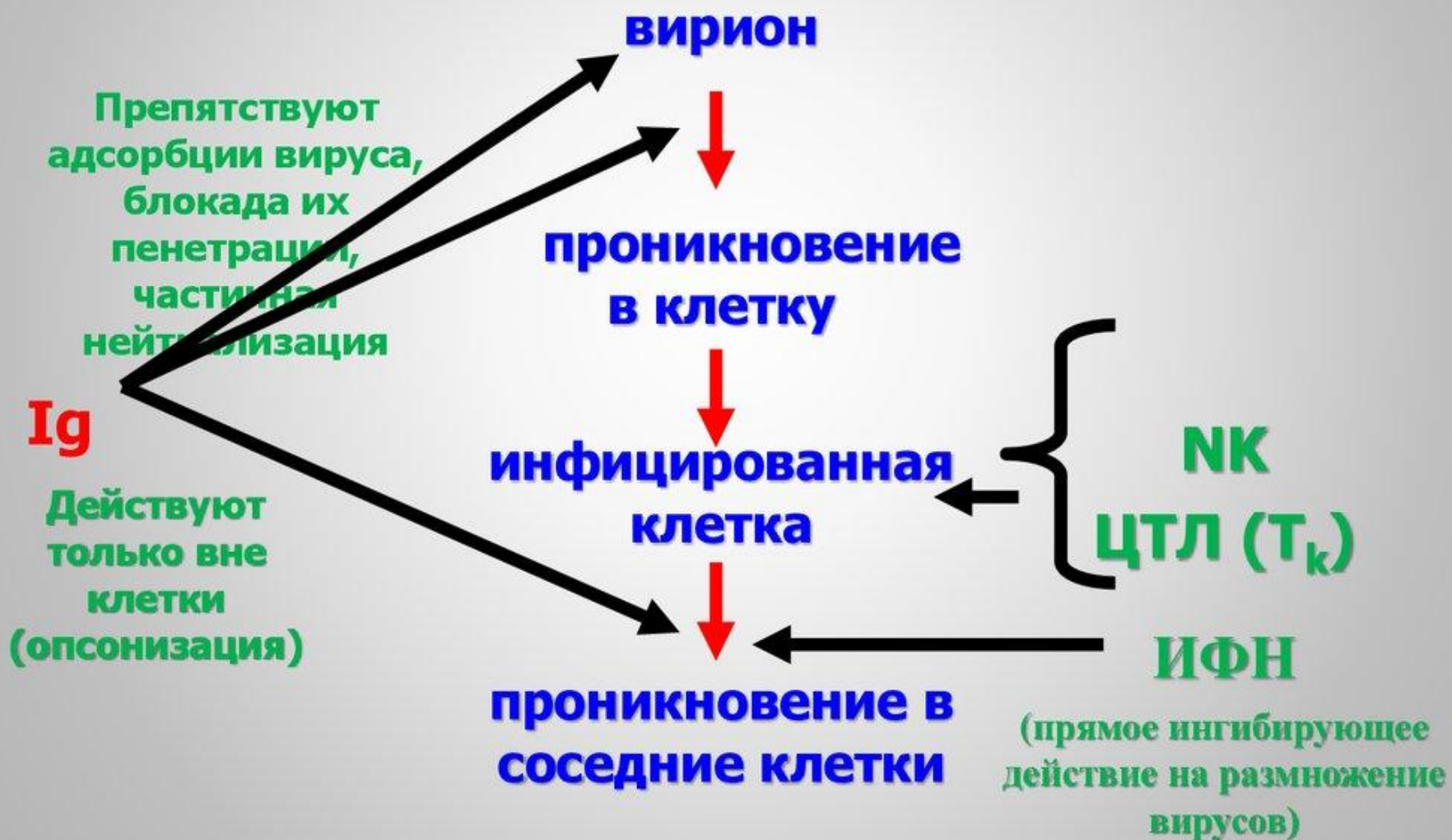
- Антитела влияют только на вирион! Вследствие невозможности проникать в клетку, тем самым обеспечивая препятствие к проникновению вируса в другие клетки и ткани, освобождая кровоток от вирусных частиц.

-В лимфоидной ткани слизистых оболочек преимущественно секреторные YG A, накапливаясь, предотвращают повторную инфекцию.

-Очень часто, особенно при продуктивной форме инфекции, больной выздоравливает раньше, чем в его крови появятся АТ.

-Синтез и степень воздействия АТ связан с активностью макрофагов, Т-хелперов, В-лимфоцитов.

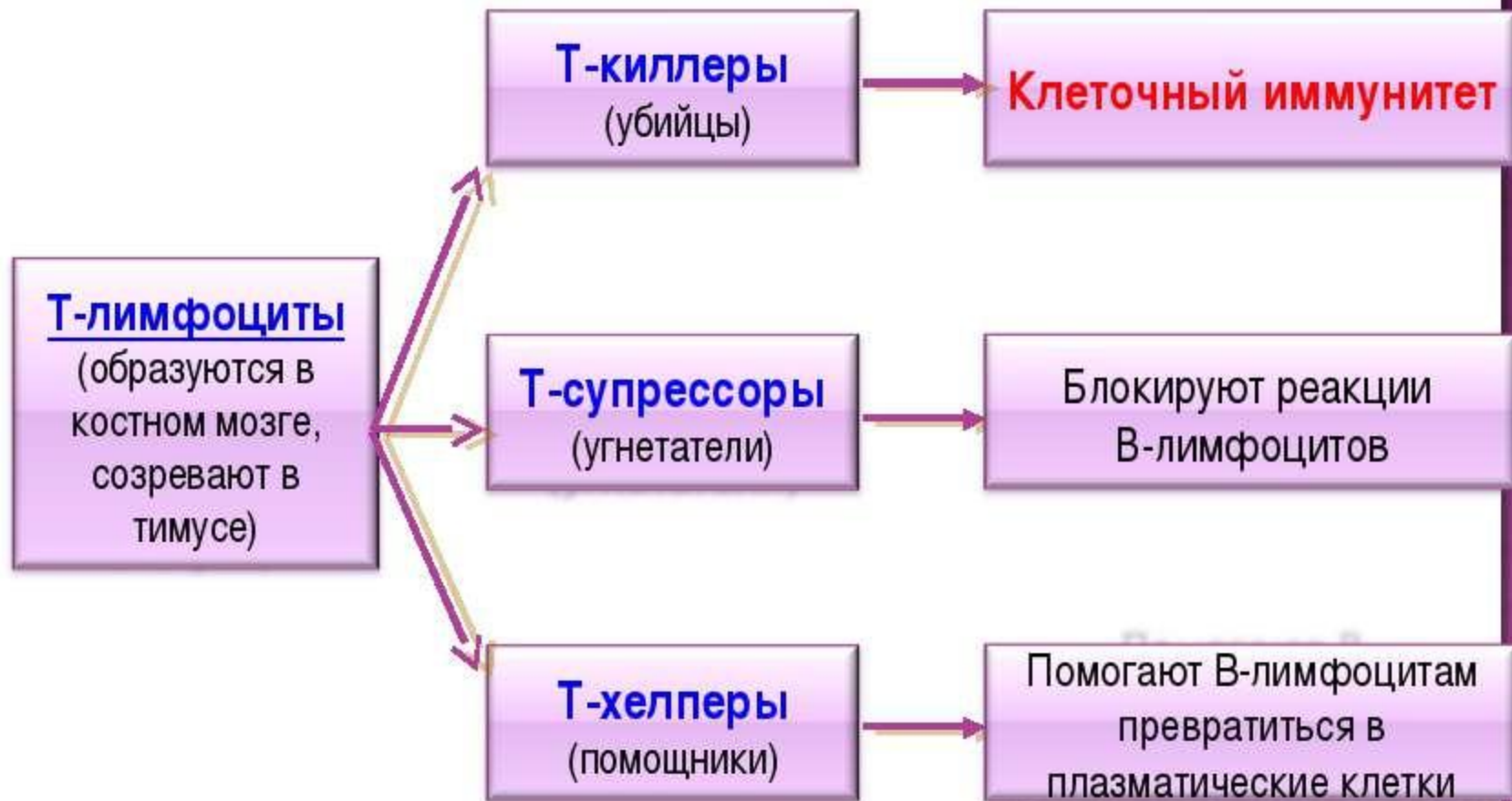
# Действие факторов противовирусного иммунитета



# Механизм гуморального иммунитета:



# Механизм клеточного иммунитета:



# Механизмы ускользания вирусов от действия факторов иммунитета

- Антигенная изменчивость
- Подавление синтеза клеточных белков
- Блокирование действия интерферона (аденовирус)
- Поражение иммунокомпетентных клеток, нарушения их функции, что приводит к иммунодефицитным состояниям (ВИЧ)
- Ингибция биосинтеза наиболее важных цитокинов (ретровирусы)
- Индукция аутоиммунных и аллергических состояний (гепатит В, ВПГ, цитомегалии, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус)
- Ингибция активации комплемента

«Ускользание» вируса от действия факторов иммунной защиты приводит к длительному существованию вируса в организме, и развитию латентной инфекции.

# ВОПРОС 2

## Противовирусные препараты





# Особенности терапии вирусной инфекции

- **Химиотерапия и химиопрофилактика** вирусной инфекции кардинально отличается от терапии бактериальной инфекции.

Вирусы – внутриклеточные паразиты, и у них нет мишеней, как у бактерий.

- Общая стратегия поиска противовирусных препаратов основана на знании циклов репродукции вирусов.

Мишенями для противовирусных препаратов являются этапы взаимодействия вируса с клеткой-хозяина при его репродукции.

- **Классификация препаратов** определяется механизмом действия, клиническим течением заболевания, химической группой.

# Классификация противовирусных препаратов

## 1. По механизму действия на вирус

-влияют на разные этапы взаимодействия вируса с клеткой, угнетать адсорбцию вируса, проникновение его в клетку, высвобождение вирусного генома; подавлять синтез «ранних» и «поздних» вирусных белков-ферментов и синтез нуклеиновых кислот; угнетать «сборку» вирионов.

## 2. По клиническому течению

-противогриппозные  
-противогерпетические и противоцитомегаловирусные;  
-противооспенные;  
- препараты, влияющие на вирус иммунодефицита человека;  
- препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерферогены).

## 3. По химической природе

- 1) Аномальные нуклеозиды;
- 2) производные адамантана;
- 3) производные тиосемикарбозонов;
- 4) синтетические аминокислоты;
- 5) аналоги пирофосфата;
- 6) вирулицидные препараты;
- 7) интерфероны и индукторы интерферона.

# Характеристика препаратов

- **Аномальные нуклеозиды**

## Механизм действия

Ингибируют функцию вирусных полимераз, или включаются в цепочку нуклеиновых кислот, делают ее не функциональной

## Примеры

Видорабид (лечение герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая)

Ацикловир (зовиракс)-герпеческая инфекция

Рибовирни

Азидотимидин (зидовудин)-Вич

Тимизин



# Характеристика препаратов

- Производные адамантана

## Механизм действия

Иггибируют репродукцию вируса гриппа, кори, краснухи, влияя на депротенинизацию вируса

## Примеры

Ремантадин  
Адамантадин



# Характеристика препаратов

- производные тиосемикарбозонов

## Механизм действия

Подавление вирусных белков и сборки вирусных частиц

## Пример

Метисазон –активен против натуральной оспы.

Обладает профилактической активностью при натуральной оспе и облегчает течение поствакцинальных осложнений, задерживая распространение кожных поражений.

Используется для экстренной профилактики натуральной оспы, а также для лечения осложнений после противооспенной вакцинации.

# Характеристика препаратов

## • синтетические аминокислоты

В эту группу входят препараты: аминокапроновая кислота и амбен, которые являются ингибиторами протеолиза. Препараты нарушают цикл репликации вирусов и подавляют образование нового вирусного поколения.

Ингибиторы, связываясь с рецепторами клеток-мишеней, способны предупредить разрушение клеток. Протеолитические ферменты осуществляют защитные функции на уровне клеточных механизмов путем участия в процессах фагоцитоза и образования целого ряда биологически активных веществ.

Ингибиторы протеолиза играют также протективную роль по отношению к образуемому в крови интерферону.

Изменения метаболизма и функции клеток во многом определяются активацией процессов протеолиза;

Активация ферментов регулируется клеточной системой ингибиторов протеиназ, которые осуществляют блокирование активности протеолитических ферментов.

Ингибиторы протеолитических ферментов контролируют взаимодействие организма с вирусной инфекцией.



# Характеристика препаратов

**Механизм действия** нарушают процесс репликации вируса за счёт того, что в клетках под воздействием ферментов фосфорилируется до активной формы, которая селективно ингибирует вирусспецифические ферменты.

- **аналоги пирофосфата**

## Фоскарнет

Показан для лечения цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ-инфекции, герпетической инфекции (вирусы: симплекс, 1, 6 типов), гепатита В.



# Характеристика препаратов

- вирулицидные препараты

## Оксолин (Oxolinum) —

обладает вирулицидной активностью в отношении вирусов герпеса, рино- и миксовирусов. Вызывает инактивацию внеклеточного вируса.

Применяют при аденовирусном кератоконъюнктивите, кератите, ринитах, лишаях (простом, опоясывающем, чешуйчатом), для профилактики и лечения гриппа.

## Занамивир (Zanamivir)

Активен в отношении вирусов гриппа А и В.

Ингибирует вирусную нейраминидазу и, таким образом, тормозит распространение вирусов в организме; уменьшает продукцию цитокинов.





# Характеристика препаратов

## • интерфероны

### Механизм действия

интерфероны "перехватывают" репродукцию вирусов на стадии, обязательной для всех вирусов – блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирус-специфических белков, распознавая вирусные иРНК от клеточных. В связи с этим интерферон является веществом универсального биологического действия

### Природные интерфероны

- Человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ), эгиферон, виллферон
- Человеческий фибробластный интерферон, ферон
- Человеческий иммунный интерферон; интерферонгамма

### Рекомбинативные

Реаферон; роферон  
Интрон А; инрек, реальдирон; виферон; альтевир, лайфферон  
Берофор  
Бета-ферон; авонекс  
Гамма-ферон; инфлаген



# Характеристика препаратов

## • индукторы интерферона

- Это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме человека продукцию интерферона.
- Обладают противоопухолевым, противовирусным и иммунокорректирующим действием.

*Процесс этот более физиологичен, чем постоянное введение больших доз интерферона, которые быстро выводятся из организма и являются в ряде случаев небезопасными.*

- Продукция интерферона в ответ на действие индукторов контролируется самим организмом. Включая систему интерферона, интерферогены могут активно вмешиваться в инфекционный процесс на самых ранних этапах.

### **Природные соединения**

Госсипол, мегосин, алпизарин и др.  
Кагоцел, саврац, рагосин и др.  
Ларифан, ридостин

### **Сверхмалые дозы антител**

Анаферон детский

<b>Механизм</b>	<b>действия</b>
обеспечивается	индукцией
интерферона,	синтезом
синтетических	полипептидов и
активизацией	ферментов системы
интерферона	

### **Синтетические соединения**

Тилорон  
Циклоферон  
Полудан,  
Полигуацил

### **Официальные препараты**

Теofilлин, эуфиллин, курантил  
Папаверин, но-шпа  
Дибазол  
Кордарон  
Интенкордин

# Характеристика • Средства при ВИЧ-инфекции препаратов

Ввиду чрезвычайной социальной значимости ВИЧ-инфекции, средства, применяемые при этом заболевании, рассмотрены отдельно.

В настоящее время существует ряд лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование ВИЧ-инфекции. **Цель лечения** — максимальное снижение содержания вируса в плазме крови на возможно более долгий срок. Лечение следует начинать до развития необратимых повреждений иммунной системы, не забывая при этом о токсичности препаратов.

Необходимо иметь в виду, что рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции очень быстро обновляются.

Предлагаемые для лечения ВИЧ-инфекции препараты относятся, в основном, к двум группам лекарственных средств:

- 1) ингибиторы обратной транскриптазы (могут быть нуклеозидами и ненуклеозидами) - влияют на процесс переноса вируса; Например, *Зидовудин, ставудин, диданозин, зальцитабин, зиаген, вирамун, дамивудин, комбивир, ифавиренц.*
- 2) ингибиторы протеаз - работают на стадии его «накопления», блокируя этот процесс, они препятствуют воспроизводству новых ВИЧ-инфицированных клеток, например, *Агенераза, саквинавир, ритонавир, нельфинавир, атазанавир*

**Зидовудин 300 мг**

таблетки покрытые  
пленочной  
оболочкой

**60 таблеток**  
для приема внутрь

  
AUROBINDO

300 мг



хранить от света  
температура не выше 25°C.  
в сухом

Ауроинда ЛТД, Индия  
100 013, Банчупали  
Мандал,  
072

**Зидовудин 300 мг**  
таблетки покрытые  
пленочной оболочкой

**60 таблеток**  
для приема внутрь

  
AUROBINDO

# Антисептики с противовирусной активностью

- Противовирусной активностью могут обладать антисептики и дезинфектанты, относящиеся к различным химическим группам. В настоящее время для вирулицидной обработки используются как давно проверенные средства, так и вновь разработанные.

**Альдегиды - Формалин**

## **Детергенты**

Бензалкониум хлорид  
- Мирамистин  
- Цетилпиридоний хлорид

## **Галогены и галогенсодержащие соединения--**

- Натрия гипохлорит  
- Саноджин  
- Йод  
- Повидон-йод

## **Окислители- Гидроперит**

- Перуксусная кислота

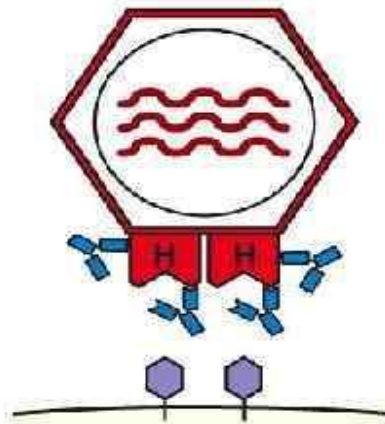
## **Комбинированные препараты**

- Лизоформин 3000  
- Дезоформ  
- Аэродезин 2000  
- AXD 2000  
- Хосписепт  
- Хоспидермин

# ВОПРОС 3

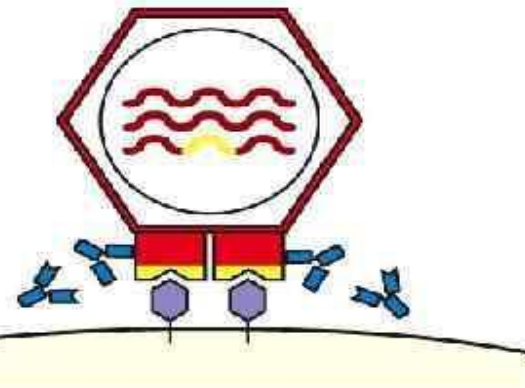
## Химиорезистентность вирусов. Резистентность вирусов к терапии

Антигенный дрейф (drift) у вируса гриппа



Нейтрализующие антитела  
против гемагглютинаина  
блокируют связывание  
вируса с клеткой

2-3 года  
⇒



Мутации изменяют  
эпитопы гемагглютинаина.  
Нейтрализующие  
антитела  
больше не связываются

# Устойчивость вирусов к химиотерапии

- Развивается при многократном применении препаратов и передаётся последующим поколениям.

*Известно, что практически ко всем, заведомо немногочисленным противовирусным средствам, можно экспериментально получить устойчивые штаммы возбудителей.*

- В основе изменения наследственных свойств вирусов лежат два различных процесса — **мутация и селекция**; для каждого из них важную роль играет внешняя среда как индуктор мутаций и как селективный фактор.

*Принимая во внимание тот факт, что спонтанные мутации вирусов позвоночных животных возникают с частотой  $10^{-5}$ - $10^{-6}$ , появление природных мутантов — достаточно редкое явление, и первоочередная роль в формировании резистентных штаммов принадлежит процессам селекции.*

- Выделяют два основных пути преодоления устойчивости к химиопрепаратам: **комбинированное применение** препаратов с различными механизмами действия и **использование ЛС**, воздействующих **на ранние этапы репродукции**, что резко снижает вероятность проявления резистентности.

## Устойчивость вирусов к химиотерапии

- **Ацикловир.** Выделены устойчивые штаммы герпесвирусов, малопатогенные для лиц с нормальным иммунным статусом, но представляющие серьёзную угрозу для больных с иммунодефицитами, так как такие штаммы способны вызывать диссеминированные поражения, включая поражения ЦНС.

Механизм резистентности обусловлен отсутствием или модификациями структуры тимидин киназы; реже устойчивость опосредуют мутации генов, кодирующих структуру ДНК-полимеразу, что делает её невосприимчивой к эффектам прочих ингибиторов фермента.



# Устойчивость вирусов к химиотерапии

- **Ганцикловир.** Устойчивость обусловлена снижением уровня фосфорилирования ЛС в заражённых клетках в связи с изменениями структуры вирусной фосфотрансферазы и ДНК-полимеразы.
- **Зидовудин.** Наблюдают почти 100% резистентность штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших препарат более 6 мес, что в некоторой степени парадоксально, так как известны случаи длительного выживания больных со СПИДом, получавших препарат более 15 мес. Устойчивость обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру ревертазы, что приводит к снижению аффинитета фермента к ЛС, но не способности транскрибировать РНК вируса.
- **Невирапин.** Устойчивость развивается довольно быстро, иногда через несколько недель после начала химиотерапии; основные механизмы обусловлены точечными мутациями, вызывающими изменения структуры взаимодействующего с ЛС фрагмента молекулы обратной транскриптазы.