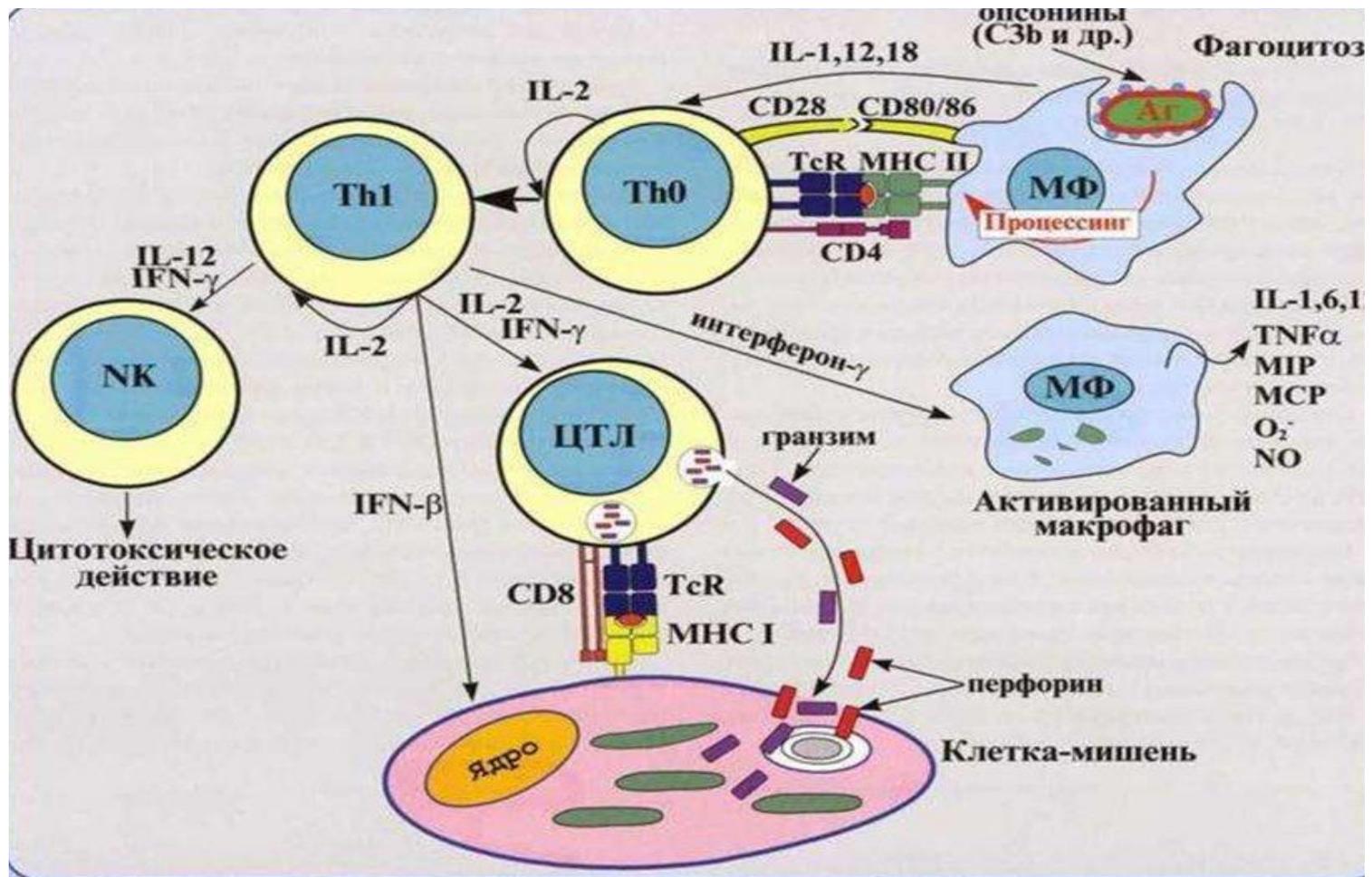


Тема 6: Особенности противовирусного иммунитета. Противовирусные препараты.

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.

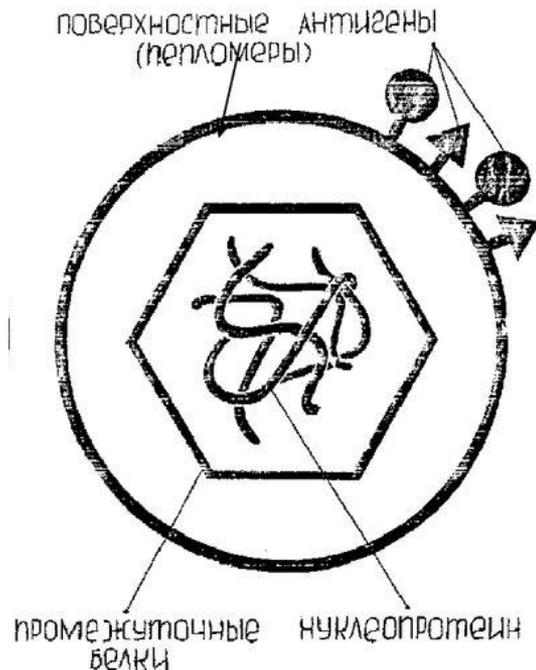
Прежде чем рассматривать ПВИ, необходимо вспомнить вопрос «Антигены вирусов»

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.

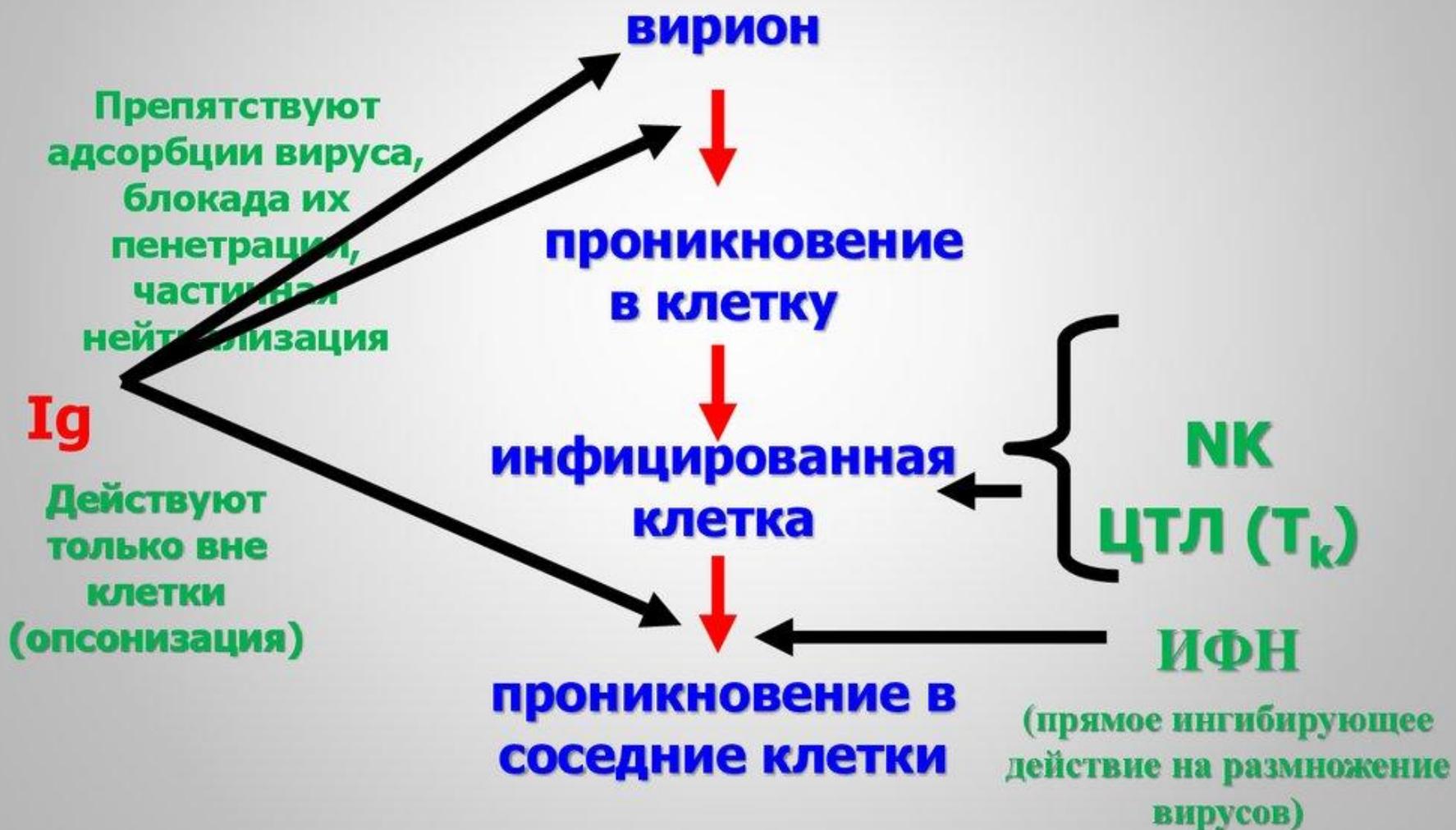
- Антитела влияют только на вирион! Вследствие невозможности проникать в клетку, тем самым обеспечивая препятствие к проникновению вируса в другие клетки и ткани, освобождая кровоток от вирусных частиц.

-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.

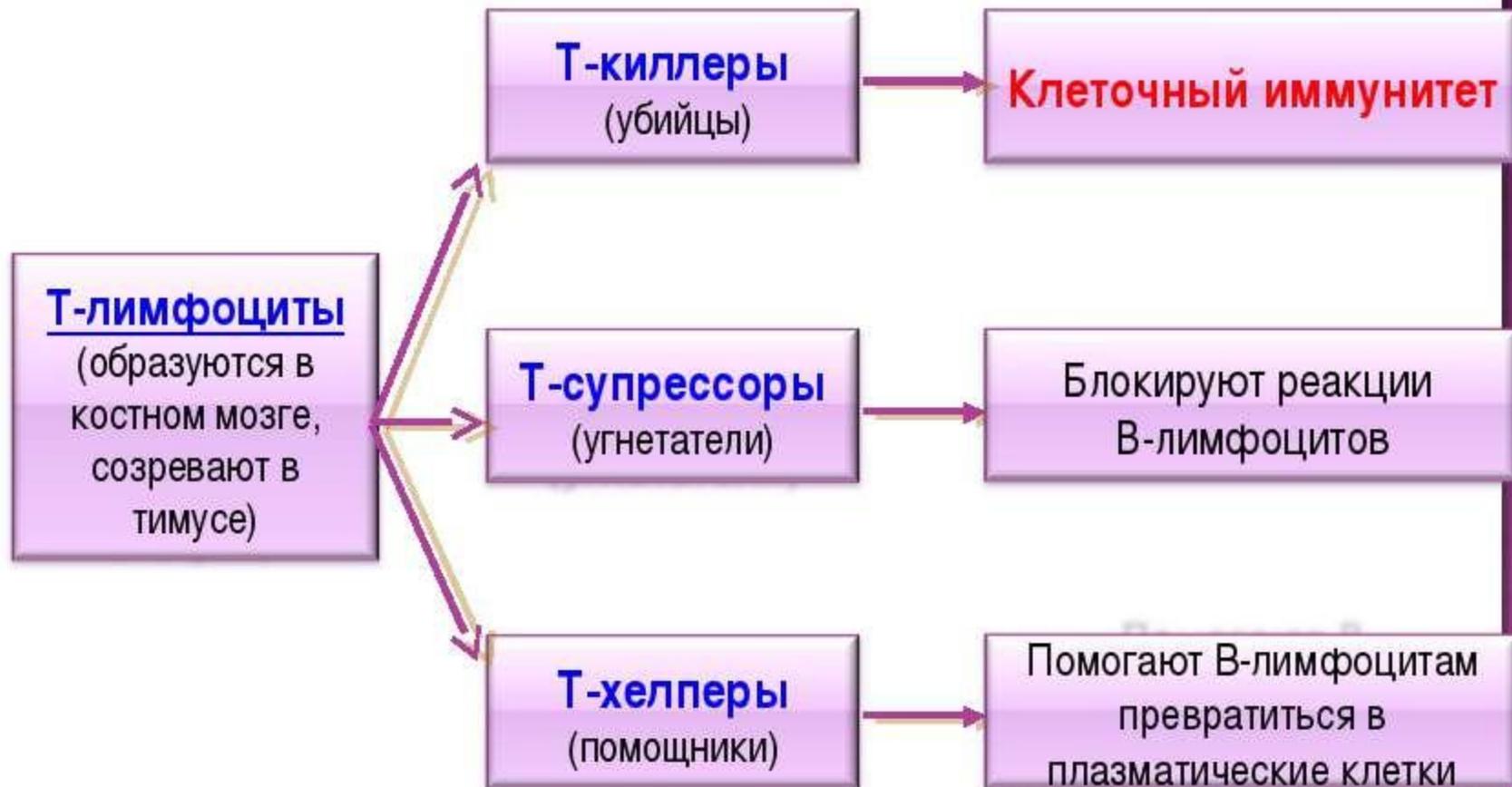
Действие факторов противовирусного иммунитета



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

Механизм действия
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 месте

Ауробиндо ЛТД, Индия
100 013, Банчупали
Хатер Мандал,
Тел: 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

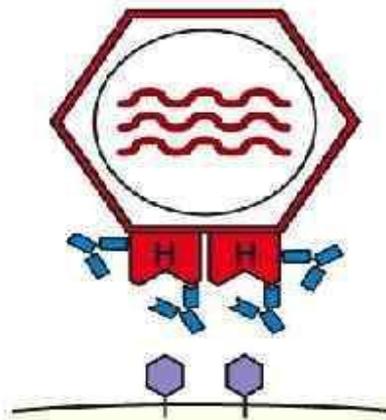
Комбинированные препараты

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

ВОПРОС 3

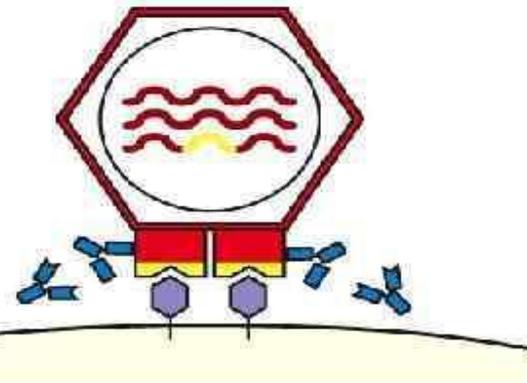
Химиорезистентность вирусов. Резистентность вирусов к терапии

Антигенный дрейф (drift) у вируса гриппа



Нейтрализующие антитела
против гемагглютинина
блокируют связывание
вируса с клеткой

2-3 года
⇒



Мутации изменяют
эпитопы гемагглютинина.
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.