



БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

# ФИЗИОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА

ДУБЫНИН  
ВЯЧЕСЛАВ АЛЬБЕРТОВИЧ

БИОФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН  
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ  
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ  
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.  
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ  
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ  
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,  
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,  
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ  
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА  
СТУДЕНТКУ ФАКУЛЬТЕТА ЖУРНАЛИСТИКИ МГУ  
**ПРИНДЮК ЕЛИЗАВЕТУ ОЛЕГОВНУ**



## Оглавление

<b>Лекция 1. Введение .....</b>	<b>5</b>
Вводная часть .....	5
Общие понятия об иммунитете.....	5
Иммунитет врожденный и приобретенный .....	8
Антигены и эпитопы.....	15
<b>Лекция 2. Лимфоциты: помощники и убийцы .....</b>	<b>18</b>
Разнообразие антител .....	18
Фагоцитоз и пиноцитоз .....	20
Т-В кооперация .....	22
Разница белков МНС 1 и МНС 2.....	23
Антивирусная активность иммунной системы.....	24
<b>Лекция 3. Макрофаги и интерлейкины.....</b>	<b>28</b>
Система комплемента.....	28
Лейкоциты .....	29
Цитокины. Работа цитокиновых цепей .....	37
<b>Лекция 4. Вакцины и сыворотки. Иммунологическая недостаточность .....</b>	<b>39</b>
Вакцины. История вакцинации. Основные типы вакцин.....	40
Инфекционные заболевания, против которых нет вакцин .....	42
Пассивная иммунизация. Сыворотки.....	43
Иммунологическая недостаточность (первичная и вторичная).....	45
<b>Лекция 5. Аллергии. Гиперчувствительность 1-4 типов .....</b>	<b>49</b>
Гиперчувствительность 1 типа. Аллергия .....	50
Гиперчувствительность 2-4 типов .....	55
Гиперчувствительность 2 типа:.....	55
Гиперчувствительность 3 типа.....	57
Гиперчувствительность 4 типа.....	58
<b>Лекция 6. Аутоиммунитет и онкология.....</b>	<b>60</b>
Классификация аутоиммунных заболеваний.....	60
Срыв толерантности .....	63
Лечение аутоиммунных заболеваний .....	65

Онкология .....	65
Классификация вирусов по морфологии .....	69
Строение ВИЧ .....	69
Как вирусы распознают клетку-мишень? .....	72
Синтез вирусных белков (коронавирус) .....	74
<b>Лекция 8. Самые опасные вирусы. Оспа, Эбола и т.д. ....</b>	<b>76</b>
Вирус бешенства .....	76
Натуральная (черная) оспа .....	78
Полиомиелит .....	81
Лихорадка Эбола .....	84
Гепатиты .....	86
<b>Лекция 9. Цитокиновый шторм и коронавирус .....</b>	<b>88</b>
Жизненный цикл коронавируса: .....	88
Триединство коронавируса: активация иммунной системы, тотальное воспаление и интервенция вируса внутрь организма .....	93
Способы остановки цитокинового шторма .....	93
<b>Лекция 10. Грипп и коронавирус .....</b>	<b>95</b>
Вирус гриппа .....	95
Изменчивость вируса .....	97
Жизненный цикл гриппа и коронавируса .....	97
Эпидемия испанки .....	101
<b>Лекция 11. Иммунитет и вирусы герпеса .....</b>	<b>103</b>
Семь основных групп вирусов по Дэвиду Балтимору: .....	103
Типы герпесвирусов .....	105
Вирусы простого герпеса: ветряная оспа, губной и генитальный герпес .....	106
Герпесвирус 1 типа .....	108
Ветряная оспа .....	110
Герпес вирус 4 типа. Вирус Эпштейна-Барр .....	111
Цитомегаловирус (бета-герпесвирус 5 типа) .....	113
Вирусгерпесы 6, 7 и 8 типа .....	113
<b>Лекция 12. Иммунитет и вирусные гепатиты .....</b>	<b>114</b>
Печень. Функции печени .....	114
Наиболее распространенные гепатиты .....	115

---

<b>Структурная характеристика вирусов гепатита</b> .....	115
<b>Вирус гепатита А</b> .....	115
<b>Гепатит Е</b> .....	118
<b>Гепатит В</b> .....	118
<b>Гепатит D</b> .....	121
<b>Вирус гепатита С</b> .....	122
<b>Репликация вируса гепатита С</b> .....	123
<b>Лекция 13. Иммуитет и ВИЧ</b> .....	<b>125</b>
<b>Эпидемия ВИЧ</b> .....	125
<b>Строение</b> .....	127
<b>Гены вируса</b> .....	128
<b>Жизненный цикл ВИЧ</b> .....	129
<b>Белок ССR5</b> .....	132
<b>Процесс обратной транскрипции</b> .....	133
<b>Интеграция</b> .....	135
<b>Синтез вирусных белков</b> .....	135
<b>Эпидемиологический эффект ВИЧ</b> .....	136
<b>История борьбы с вирусом иммунодефицита человека</b> .....	138
<b>Препараты</b> .....	139

## Лекция 1. Введение

### Вводная часть

Если мы начинаем всерьез говорить о функционировании нашего организма, мы должны понимать и учитывать, что на деятельность сердца, кишечника, выделительной системы и т.д., т.е. на действие исполнительной системы организма, на самом деле влияют три системы:

- нервная система, которая выдает самые быстрые команды, исполняемые в течении секунды;
- эндокринная система;
- иммунная система.

Иммунную систему с уровня школьной программы воспринимают как то, что защищает организм от бактерий, вирусов. На самом деле, функции иммунной системы более обширные. Значительная часть этих функций связана с тем, что иммунная система с помощью особых веществ, цитокинов, оказывает регуляторное воздействие на организм.

Три системы управляют остальными процессами в теле человека. Это триединство собирает наш организм в единое целое. Любой серьезный процесс, который мы рассматриваем, например, стресс, формирование памяти, старение или беременность, логично рассматривать через эту триединую регуляцию.

Физиология 21 века отталкивается именно от этого. Поэтому очень важно изучить физиологию иммунитета, а также рассмотреть, как она функционирует в качестве регуляторной системы.

В рамках этого курса мы рассмотрим основные аспекты работы иммунной системы с точки зрения физиологии. Заключительные лекции также затронут темы вирусологии, в частности, мы рассмотрим особенности коронавируса.

### Общие понятия об иммунитете

**Иммунитет** – устойчивость к инфекции ( к чужеродному материалу: бактерии, вирусы, полимеры, трансплантант)

С точки зрения иммунной системы, организм атакуют не бактерии, не вирусы. Атака идет на молекулярном уровне. Иными словами, иммунная система реагирует, если в наш организм попадают чужеродные вещества, которые ей незнакомы.

Источником чужеродного материала могут быть также паразиты. Кроме того, это могут быть молекулы, которые мы вдыхаем или съедаем, после чего они попадают в наш кровоток. Данный вариант – это основа аллергических реакций, в ходе которых иммунная система реагирует не на то, что может размножиться внутри организма, а на некоторые молекулы, которые нашему телу неизвестны.

Избегать чужеродных материалов, стараясь жить в полностью стерильном мире, тем не менее, неудачная идея. Это приводит к тому, что иммунная система не тренируется реагировать на **антигенное** окружение, не формируется «приобретенный иммунитет».

**Антиген** – это чужеродные молекулы, на которые реагирует наш организм. Данное определение является одним из самых в иммунологии.

### Группы клеток иммунной системы

Клетки иммунной системы делятся на две группы:

- лимфоциты;
- фагоциты



Рис. 1.1 Микрофотография лимфоцитов и фагоцитов. Слева – лимфоциты. Справа – фагоциты. В верхнем правом углу изображается процесс фагоцитоза

**Фагоциты** – амeboобразные клетки, так называемые «белые клетки», которые захватывают чужеродные частицы, т.е. физически их уничтожают. Данный процесс называется **фагоцитоз**. Фагоциты присутствуют не только в нашей кровотоке, но и в коже, а также в стенках дыхательных путей и кишечника.

**Лимфоциты** – клетки округлой формы, которые выбрасывают в межклеточную среду молекулярные факторы, позволяющие справиться с бактериями, вирусами и т.д. Т.е. лимфоциты уничтожают чужеродных агентов химически, выделяя молекулу, которая нанесет повреждение врагу.



**«Обитатели» лимфатического узла.**

Зеленый монстр - натуральный киллер.	Супермен с бластером - Т-киллер.
Джентльмен в халате - Т-хелпер.	Желтая звезда - дендритная клетка.
Зелено-фиол. клякса - нейтрофил крови.	Зеленый водолаз - макрофаг.
Отличница с книжками - В-клетка памяти.	Девушка внизу - клетка эндотелия.

Рис. 1.2 Карикатурное изображение «обитателей» лимфатического узла.

**Обитатели лимфатического узла**

**Натуральный киллер** (к слову, этот термин появился в иммунологии раньше, чем в детективах) – клетка, способная по врожденно заданным механизмам опознавать клетки, зараженные вирусами, или клетки-мутанты, которые потенциально могут стать онкологическими, и убивать их.

**Т-хелпер** – клетки, которые помогают фагоцитам и другим типам лимфоцитов опознавать чужеродных агентов и реагировать на антигены.

**Нейтрофил крови** – один из вариантов фагоцитов, которые плавают в плазме, т.е. находятся в крови. В школьной программе их называют **лейкоциты**.

**В клетки памяти** – клетки, связанные с образованием антител. Они могут долгое время, годы, десятилетия, помнить вторжение некоего агента в организм. Иными словами, если у вас в определенный момент сформировались антитела на коронавирус, они через год или два могут исчезнуть. Однако в клетки памяти, после вторжения той же вирусной частицы, запустят процесс выработки антител. Это происходит благодаря формированию приобретенного иммунитета.

**Т-киллеры** – помогают натуральному киллеру. Натуральные киллеры опознают чужеродный материал по врожденно заданным механизмам, а т-киллеры обучаются опознавать зараженные вирусом клетки, которые раньше иммунная система не знала. Они так же, как в клетки памяти, работают за счет формирования приобретенного иммунитета.



**Дендритные клетки** помогают т-хелперам отреагировать на антигены.

**Макрофаги** – фагоциты, характерные для тканей.

**Клетки эндотелия** позволяют нейтрофилам из кровотока перейти в то место, где находится очаг воспаления. **Клетки эндотелия** не имеют прямого отношения к иммунной системе.

### **Химические, или гуморальные факторы**

**Белки-антитела** – важнейший гуморальный фактор. Антитело присоединяет антиген или присоединяется к антигену, находящемуся на поверхности бактерии. Иными словами, функция антител – показать остальным компонентам иммунной системы, какой объект необходимо атаковать.

### **Регуляция. Нервная, эндокринная и иммунная системы**

Дабы в достаточной степени понимать функционирование организма, необходимо познакомиться с тремя регуляторными системами: нервной, иммунной и эндокринной. Они влияют на все процессы, а также друг на друга. Происходит это за счет выделения химических веществ – сигнальных факторов. В нервной системе это нейромедиаторы, в эндокринной – гормоны, в иммунной системе – **цитокины**.

**Цитокины** – это особые молекулы, с помощью которых иммунные клетки передают сигналы другим иммунным клеткам.

Эта триединая регуляция определяет наше повседневное функционирование, влияет на самые разные процессы, включая поведенческие и заканчивая борьбой с чужеродными агентами. Все эти компоненты важны для нашего самочувствия, а также для прогноза исхода хронических заболеваний.

### **Иммунитет врожденный и приобретенный**

Иммунитет делится на **врожденную**, или неизменную и **приобретенную** часть.

Похожий принцип работы в нервной системе: есть врожденные и приобретенные программы, или по-другому рефлексы (безусловные и условные соответственно)

Некоторые антигены наша иммунная система знает на генетическом уровне. Это и является **врожденным иммунитетом**. Он стабилен по ходу нашей жизни. В рамках врожденного иммунитета реакция на чужеродный материал происходит в течение нескольких минут, максимум часов. Например, зона поражения вокруг занозы фактически сразу становится красной, т.е. начинается реакция воспаления. 90% факторов наша иммунная система способна опознать сразу, без обучения.

Так как окружающий мир постоянно меняется, необходима дополнительная настройка, если организм живет долго. Например, мухе дрозофила не нужны данные «надстройки», так как ее жизненный цикл – 2-3 недели. Дополнительные настройки,

или приобретенный иммунитет, необходимы позвоночным, которые живут долго и накапливают сложные поведенческие программы.

**Приобретенный иммунитет** – это настройка иммунной системы на антигены, ей незнакомые на врожденном уровне.

#### **Принцип формирования приобретенного иммунитета:**

В организм попадает молекула, которая не опознается иммунной системой на врожденном уровне. Если эта молекула чужеродная, проходит несколько дней – недель, после чего иммунная система начинает реагировать, настраивается на нее (молекулу), запоминает антиген. Повторное вторжение антигена уже будет вызывать быструю реакцию, примерно на уровне системы врожденного иммунитета.

Система приобретенного иммунитета по ходу эволюции возникает позже, так как по началу организм обходится врожденной формой.

Так как приобретенный иммунитет эволюционно возникает значительно позже, то и сбоев в его функционировании больше. Следовательно, большинство проблем иммунной системы возникают на уровне приобретенного иммунитета.

Два варианта: либо блок приобретенного иммунитета работает плохо, и тогда возникает **иммунная недостаточность**, либо он работает чрезмерно, отчего возникают необоснованные воспалительные очаги. Более того, иммунная система может атаковать наш организм. Так, если идет яркая реакция на незначительный антиген, мы говорим об **аллергической реакции**. Если же реакция происходит на аутоантигены, т.е. потенциальные антигены нашего же организма, мы говорим об **аутоиммунной патологии**. **Отторжение трансплантата** также относится к чрезмерно активной реакции иммунитета.

## Врожденный иммунитет. Гуморальный и клеточный

**Врожденный иммунитет (гуморальный и клеточный):**

- лизоцим (мурамидаза): фермент, атакующий клеточ. стенку бактерий;
- интерфероны: ответ на вирусную инфекцию, блокада репликации вируса;
- система комплемента: группа белков плазмы; при активации образует поры в мембране клеток-мишеней.
- гранулоциты крови (*нейтрофилы, эозинофилы, базофилы = полиморфно-ядерные лейкоциты*);
- тканевые макрофаги;
- натуральные киллеры и др.

клетки, зараженные вирусами

Рис. 1.3 Гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета. Фиолетовым – гуморальный фактор, зеленым - клеточный

И врожденный, и приобретенный иммунитет делятся на два компонента: **иммунитет гуморальный и иммунитет клеточный.**

**Гуморальный** – происходящий с помощью химических веществ, которые, например, плавают в плазме крови или находятся в межклеточном пространстве.

**Клеточный** – происходящий при помощи клеток, в первую очередь фагоцитов, если мы говорим о системе врожденного иммунитета.

### Вещества, которые способны врожденно бороться с антигенами:

**Лизоцим**, или **мурамидаза** – фермент, разрушающий **муреин** (пептидогликан) – главный компонент клеточной стенки бактерии. Характерен данный фермент и для растений, так как задача борьбы с бактериями, инфекционными факторами и для них актуальна.

Например, речичный сок, который издавна используется в народной медицине для лечения простуды, работает именно за счет большого количества лизоцимов, в нем содержащихся. Лизоцим можно назвать «естественным антибиотиком».

Лизоцимы находятся в наших слезах, в слюне. В иммунологии даже существует понятие «**ворота инфекции**» - это те части нашего тела, через которые бактерии и вирусы проникают особенно легко в наш организм. В них и находится большое

количество лизоцимов. К «воротам инфекции» относятся, к примеру, дыхательная и пищеварительная система.

**Интерфероны** – гуморальный фактор, связанный с противовирусной защитой. Сама специфика данных форм жизни (бактерий и вирусов) предполагает разные формы борьбы с ними.

Бактерии, как правило, работают в межклеточном пространстве, а вирусы лезут внутрь клеток, так как являются внутриклеточными молекулярными паразитами.

Как это работает: вирус проникает внутрь клетки, начинает размножаться и сам себя копировать. А как устроен вирус – это молекула или несколько молекул ДНК и РНК, а вокруг белковая оболочка. Чтобы сделать эту белковую оболочку, должны функционировать рибосомы клетки. Т.е. вирус захватывает аппарат синтеза белка и заставляет собственные рибосомы нашей клетки работать на себя (на вирус). **Интерфероны, в этом случае, останавливают работу рибосом.** Клетка, которая заражена вирусом, «видит» фактор вторжения, после чего запускается синтез интерферона. Это позволяет замедлить процесс вирусной атаки. Интерферон также может выходить в межклеточную среду и помогать другим клеткам, тормозя в них синтез белка, даже если они не заражены. Это позволяет создать зону, где вирусам будет сложнее размножаться.

Интерферон также может содержаться в лекарственных препаратах, например, для ингаляции. Также интерфероны находятся в списке тех лекарств, которые подтормаживают развитие вирусов, в частности он используется в борьбе с COVID-19,

**-Система комплемента** – белковые молекулы, способные присоединиться к вирусным или бактериальным клеткам, метить эти клетки, а также «дырявить» их клеточные стенки, образуя тем самым «поры», из-за которых вредоносная клетка может погибнуть.

### **Компоненты врожденного клеточного иммунитета**

Основные компоненты – фагоциты, т.е. клетки, способные формировать ложноножки, захватывающие антиген или тот объект, на поверхности которого находится антиген, например, бактерию.

#### **Фагоциты делят на несколько категорий:**

- **гранулоциты крови**, они же лейкоциты;
- **тканевые макрофаги** – фагоциты, живущие в межклеточной среде тканей организма, особенно в зоне «ворот инфекции»;
- **натуральные киллеры** – способны узнавать клетки, зараженные вирусами. С помощью химических веществ может разрушить чужеродного агента.

**Гранулоциты** получили свое название потому, что в цитоплазме клетки плавают окрашенные частицы – **мембранные пузырьки, т.е. гранулы**, в которых находятся пищеварительные ферменты.

**Принцип работы гранулоцитов:** после того, как фагоцит захватил чужеродный объект, в пищеварительную вакуоль или фагосому вбрасывается содержимое пузырьков, находящихся в цитоплазме. Эти пищеварительные ферменты разрушают чужеродных агентов. Однако, некоторые бактерии приспособились к данному механизму, а потому способны выживать внутри фагосом.

### Система приобретенного иммунитета. Гуморальный и клеточный

- **Белки-антитела**, они же *гамма-глобулины*. Они имеют форму двузубой вилки. Своими «рожками» они цепляются за вирус или бактерию. Этот процесс называется **опсонизация**. «Ручка» этой вилки – сигнал для фагоцитов о том, что данный чужеродный агент необходимо атаковать. Т.е. антитела – «сигнальная система» для врожденного иммунитета.
- **В-лимфоциты** – вырабатывают антитела и выбрасывают их в межклеточную среду. (В-лимфоциты формируются и созревают в красном костном мозге)
- **Т-лимфоциты** – от слова тимус, - формируются в красном костном мозге, но созревают в тимусе – особой железе, которая находится за грудиной.

**Т-лимфоциты** делятся на популяции:

- а) **Т-хелперы 2 типа** помогают В-лимфоцитам вырабатывать антитела при низкой концентрации антигенов.
- б) **Т-хелперы 1 типа** помогают фагоцитам, в частности макрофагам.
- в) **Т-киллеры** – «ползают» по всему организму и «проверяют», не появились ли на поверхности наших клеток антигены. Помимо вирусной инфекции это может быть мутирование, что, в свою очередь, является риском онкологии. Поэтому т-киллеры также ведут борьбу с потенциальным развитием рака.

Также существуют **антигенпрезентирующие клетки, или дендритные** помогают т-хелперам. Они собирают чужеродные молекулы, после чего идут в лимфатические узлы, где показывают эти клетки т-лимфоцитам.

### Красный костный мозг

Красный костный мозг никакого отношения к мозгу, к нервной системе не имеет. Клетки красного костного мозга, они же стволовые клетки, находятся внутри костей. Стволовые клетки постоянно делятся и превращаются в другие клетки кровеносной и иммунной системы.

Большинство клеток красного костного мозга превращаются в эритроциты.

Есть два пути развития стволовых клеток: миелоидные клетки-предшественники и клетки-предшественники лимфоцитов

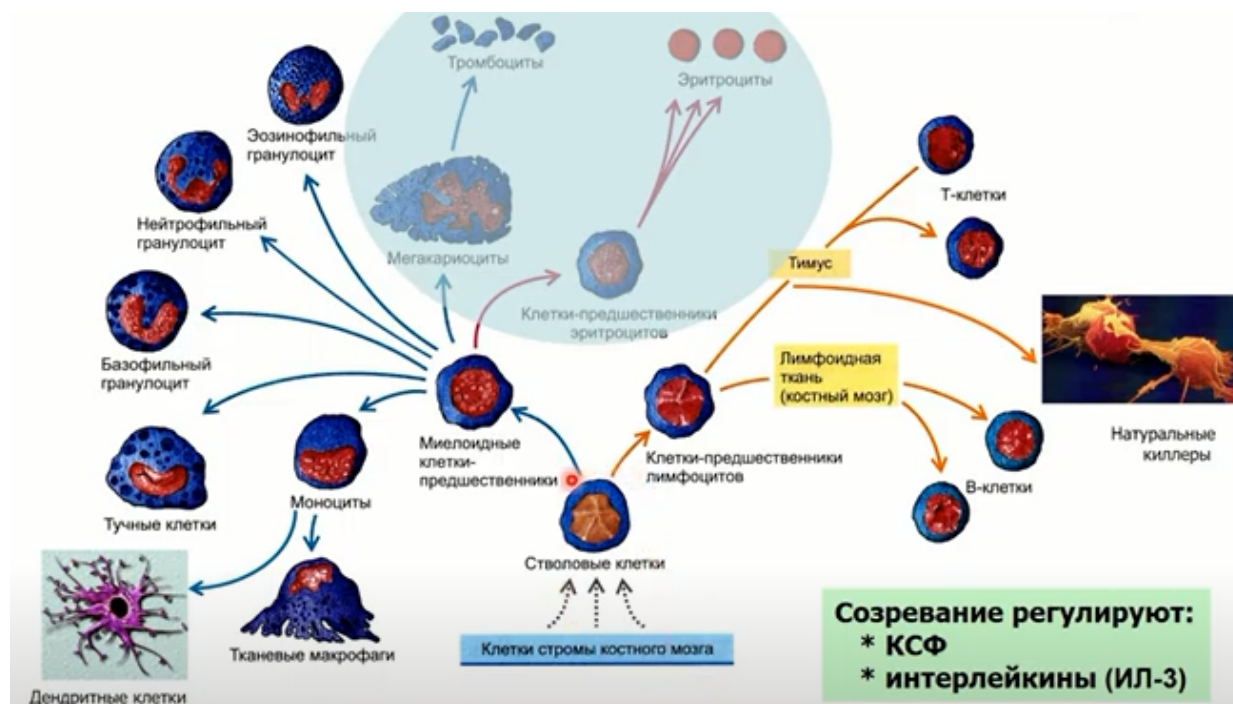


Рис. 1.4 Схема созревания ключевых факторов иммунитета. Вправо – ветвь развития лимфоцитов, вправо – фагоцитов, дендритных клеток и тучных клеток

**Миелоидные клетки-предшественники**, которые в свою очередь идут по трем направлениям:

- Формирование эритроцитов.** Миелоидная клетка накапливает гемоглобин, после чего теряет ядро и выходит в кровоток в виде эритроцита. **Формирование эритроцитов – одна из ключевых функций красного костного мозга, которая не имеет отношения к иммунной системе**
- Формирование тромбоцитов.** Миелоидная клетка растет, после чего разрывается на 10-15 кусочков, из которых возникнут тромбоциты. Т.е. это не полноценные клетки, а фрагменты клеток красного костного мозга
- Формирование фагоцитов.** Это **гранулоциты крови**, а также **моноциты** – будущие тканевые макрофаги, которые временно находятся в кровотоке
- Формирование тучных клеток.** Эти клетки помогают реализовать воспалительный процесс. С тучными клетками также связаны аллергические реакции

**е) Формирование дендритных клеток (антигенпрезентирующих).**

Участвуют в **пиноцитозе**, т.е. захватывают капельки межклеточной жидкости, в которой также находятся антигены.

Все эти клетки имеют относительно недолгую продолжительность жизни, особенно если они активно функционируют. Также, в отличие от тромбоцитов и эритроцитов, они обладают ядром, т.е. обмен веществ в них происходит гораздо сложнее. Также все эти клетки не могут размножаться, новые дендритные, тучные и т.д. клетки заново формируются в красном костном мозге.

**Клетки-предшественники лимфоцитов (часть системы приобретенного иммунитета).** Здесь формируются клетки с ядрами, способные делиться. Продолжительность жизни – годы или десятилетия:

- a) **В-клетки**, продуцирующие антитела
- b) **Т-клетки – т-хелперы обоих типов и т-киллеры**
- c) **Натуральные киллеры**

Как стволовая клетка «узнает», кем она станет?

Это зависит от **дополнительных гуморальных факторов, гормоноподобных факторов и цитокинов.**

Стволовая клетка становится эритроцитом под воздействием **эритропоэтина**.

Клетка становится тромбоцитом под воздействием **тромбопоэтина** – гормона, вырабатываемого печенью. Следовательно, если есть проблемы с печенью, могут возникнуть проблемы со свертываемостью крови.

Превращение стволовой клетки в клетку **иммунной системы** происходит под воздействием факторов, в частности тех, что возникают **в очаге воспаления**. Т.е. те клетки, которые борются с вирусами или бактериями, начинают вырабатывать молекулы, которые влияют на красный костный мозг. Это в свою очередь заставляет красный костный мозг вырабатывать больше клеток, которые превращаются, например, в фагоциты.

Другой фактор, возникающий в очаге воспаления, – **интерлейкин (ИЛ-3)**. Он отвечает за активную выработку лейкоцитов.

**Колонистимулирующий фактор** – регуляторы, которые определяют формирование т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров и т.д.

**Логика взаимодействия систем врожденного и приобретенного иммунитета**

Верхний слой системы приобретенного иммунитета – В-лимфоциты. Можно условно сказать, что в нашем организме преобладают миллионы типов В-лимфоцитов. Каждый вариант В-лимфоцита вырабатывает свое антитело, настроенное на определенный антиген. И эти антитела находятся на поверхности В-лимфоцитов, работая как белки-рецепторы.

Антигены проникают в организм. Условно, наши антитела уже настроены именно на данный тип антигена. Тогда к концу «вилки» антитела присоединяется чужеродная молекула, после чего возникает комплекс «антиген-антитело». Этот факт активизирует В-лимфоциты, т.е. этот тип лимфоцитов начинает с высокой скоростью делиться, во-вторых, он начинает в большом количестве синтезировать антитела и выбрасывать их в межклеточное пространство.

Однако антигены бывают разными. Это могут быть кусочки фермента бактерии, которые выдают ее присутствие.

Также бактерия может целенаправленно выбрасывать в межклеточную среду **антигены-токсины**, в таком случае антиген начинает по-настоящему мешать работать иммунитету. Если антитело может присоединиться к такому антигену, это блокирует выработку токсина. Самое же важное в работе антител – **опсонизация**, т.е. пометить бактерии, продуцирующие антиген. После этого фагоциты видят меченную бактерию с помощью Fc рецепторов, находящихся на мембране, после чего фагоцит поглощает бактерию.

### Антитело

Антитело состоит из четырех белковых молекул: две тяжелые белковые цепочки (Ch (heavy)), и две легкие цепочки (Cl- light). Эти цепочки соединены между собой СС-мостиками. На «ручку» антитела реагирует система врожденного иммунитета. На эту **константную часть** антитела реагируют Fc рецепторы фагоцитов ( в том числе макрофагов), рецепторы нейтрофилов и клеток-киллеров, а также реагирует система комплемента. На зубьях каждой вилки антитела существует особая молекулярная ямочка (**активный центр антитела, переменный участок**), настроенная на антиген. Разные антитела имеют разную конфигурацию данных «ямок»

Антитело с антигеном взаимодействуют по принципу «ключ-замок», типичному для белков. Антиген входит в молекулярную ямку, как ключ в замочную скважину. В этот момент выключается бактериальный токсин и антитело «метит» бактерию, прикрепляясь к ней

### Антигены и эпитопы

Тот участок антигена, который попадает в ямку антитела, небольшой. Например, если мы имеем дело с большим чужеродным белком, то антитело реагирует не на него всего, а только на конкретные его участки. Такие участки, обладающие высокими антигенными свойствами, называются **эпитопы**. Тот же кусочек антитела, который взаимодействует с **эпитопом** антигена, называется **паратоп**.



## Источники разнообразия антител: множественность аллелей генных фрагментов и соматическая рекомбинация

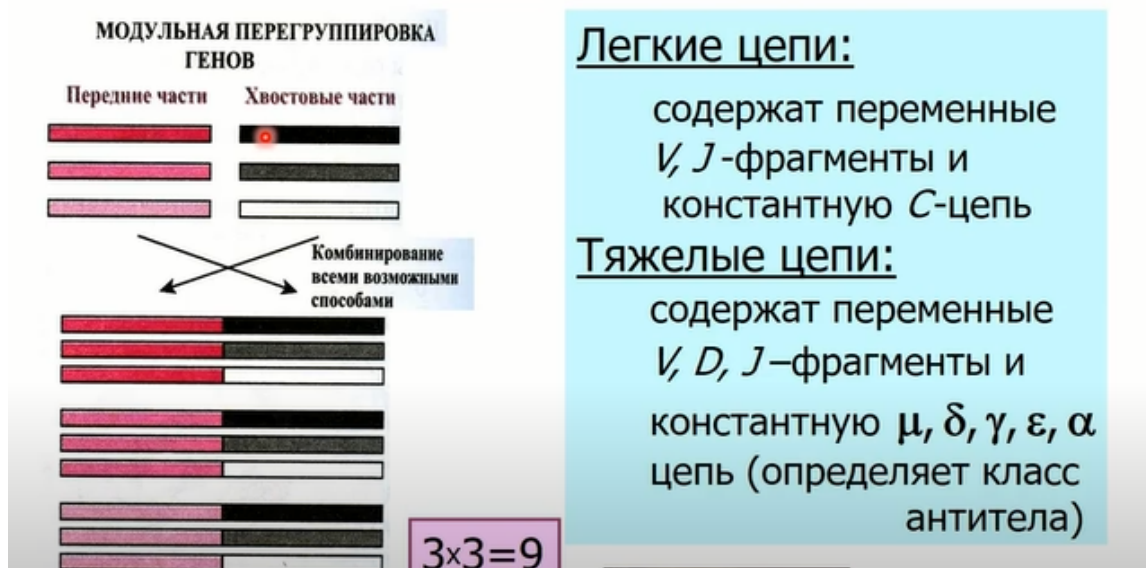


Рис. 1.5 Источники разнообразия антител. Слева изображена схема процесса рекомбинации

**Главный источник разнообразия антител** – множественной аллелей генных фрагментов и соматическая рекомбинация

Расшифровка: есть белок антитела. В этом белке есть уникальная вариабельная часть, которая создается несколькими генными фрагментами. Т.е. для возникновения «ямочки» антитела можно взять несколько фрагментов ДНК и перемешать в случайном порядке. Получившееся разнообразие комбинаций выдаст разнообразие антител. Кусочек легких цепей антител, входящий в вариабельный участок, содержит вариабельные V, J фрагменты и константную C-цепь.

Рассматривая тяжелую цепь, мы видим, что в вариабельный участок входят три элемента: V,D,J. Также в той части тяжелой цепи, которая образует «ручку» антитела, есть константные частицы, которые существуют в пяти вариантах, отчего существуют 5 классов антител. В 14 хромосоме человека все эти вариабельные варианты представлены. Вариант V – это 100 аллелей, фрагмент D – это 20 кусочков, вариант J – 4 кусочка. Перемножив эти числа, мы получаем 8000 вариантов. Это только тяжелая цепь. Т.е. каждая тяжелая цепь отдельного В-лимфоцита сохраняет по одному варианту V,D,J элементов.

Легкая цепь существует в двух вариантах: каппа-цепи и лямбда-цепи. Если мы берем каппа цепь, то там 300 V-типов и 5 J-типов. Перемножив, мы получаем 1500. Столько же для лямбда-цепи. 3000 перемножаем с 8000 – получаем 24 миллиона вариантов.

Однако, кроме множественности генов и соматической рекомбинации существуют еще три источника множественности антител:

- Дополнительные мутации по V-фрагменту
- Внутри формирующегося гена могут вставляться участки ДНК, псевдогены, которые также меняют конфигурацию «ямки» антигена
- Склеивание генных фрагментов. Здесь работает особый фермент, дезоксирибонуклеотид трансфераза, который может подпихнуть дополнительный нуклеотид. В силу изменения нуклеотидной цепочки рибосома, когда синтезирует белок, начнет читать данную цепочку нуклеотидов по-другому, вместо одних аминокислот поставит другие, в итоге чего конфигурация «ямки» меняется

#### Пять классов антител:

- IgD – антитела-рецепторы
- IgE – усиливают реакцию, воспалительный процесс
- IgA – секретируемые антитела. Входят в состав слез или материнского молока. Способствуют борьбе до попадания вирусов в организм
- IgM и IgG – выбрасываются в межклеточную среду. Вариант M представляет из себя звездообразную фигуру. Они важнее в первичном иммунном воздействии. Тип G – мономеры, их задача – метить чужеродных агентов. Они также могут проникать через плаценту, снабжая ребенка мамиными антителами.

## Лекция 2. Лимфоциты: помощники и убийцы

### Разнообразие антител

#### Деление В-лимфоцитов под воздействием эпитопа антигена

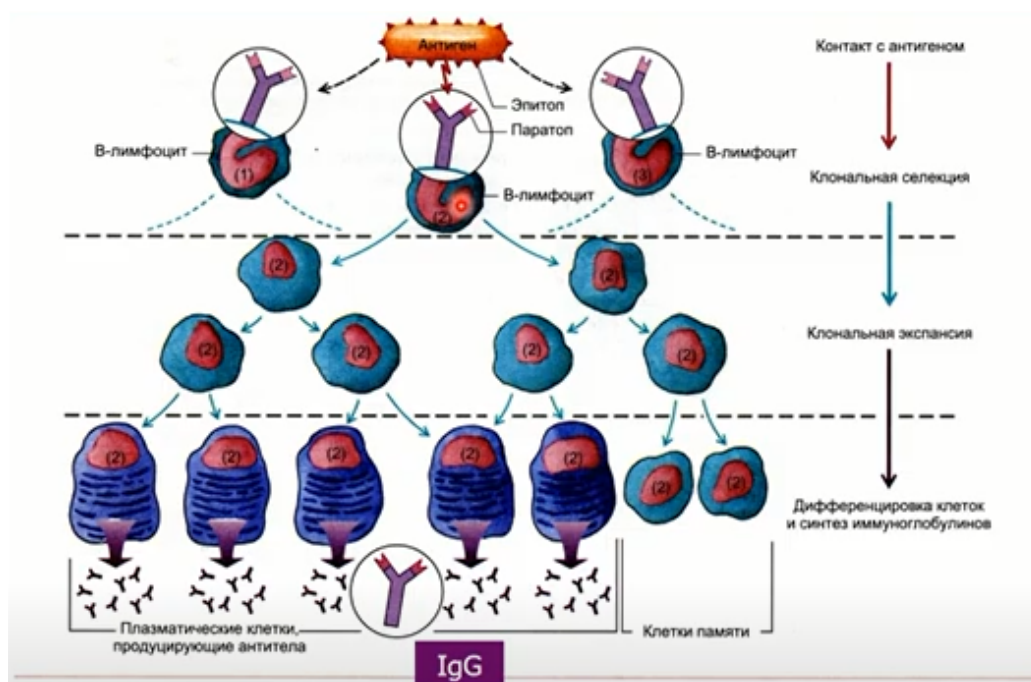


Рис. 2.1 Схема деления В-лимфоцитов на фоне активации антигена (упрощенная схема, реализуемая только при высокой плотности одних и тех же эпитопов на антигене).

Треугольный эпитоп входит в треугольную «ямочку» антитела. В-лимфоцит активируется и начинает ускоренное деление. Основная часть получившихся клеток превращается в **плазматические клетки**, которые очень активно продуцируют антитела. Однако некоторый процент клеток, появившийся при делении В-лимфоцитов, остается в активном состоянии, но синтез белка в них не запускается. Это **В-клетки памяти**, которые при повторном проникновении инфекции способны очень быстро запускать деление на очень низкой концентрации антигена.

Т-хелперы 2 типа, фактор приобретенного иммунитета, помогают В-лимфоцитам. У В-лимфоцита базово находятся на поверхности антитела. У т-лимфоцитов тоже на поверхности исходно находятся белки, реагирующие на антиген. На каждом В-лимфоците особый тип антител. На поверхности т-хелперов мы обнаруживаем подобные молекулы – **т-рецепторы**. Эти белки никогда не секретируются. Однако они также уникальны для каждого класса лимфоцитов, и точно также формируются за счет генетической рекомбинации. Т.е. в красном костном мозге во время формирования клетки происходит рекомбинация V,D,J фрагментов.

В-лимфоциты взаимодействуют не со всем антигеном, а только с его эпитопом. Этот фрагмент т-лимфоцитам, в частности т-хелперам, предоставляют

антигенпрезентирующие клетки. Они переваривают антигены внутри себя и выставляют на своей поверхности в виде коротких фрагментов, эпитопов. На этот фрагмент и реагируют Т-рецепторы.

Т.е. чтобы Т-хелпер мог помочь В-лимфоцитам, он сам должен быть активирован за счет антигенпрезентирующих клеток. Т-хелпер, после реакции, соединяется с тем В-лимфоцитом, который также прореагировал на появление антигена. Это все происходит при низкой концентрации антигенов.

### Т-рецепторы. Структура

В них также присутствуют 2 белковых цепи. На конце цепей находятся переменные участки. В случае *альфа*-цепи это V и J участки, в *бета*-цепи – V, D, J участки, т.е., как и у антител, существуют 5 переменных участков.

Важно, что гены, кодирующие тяжелую и легкую цепи антитела и те гены, которые кодируют цепи Т-рецептора, – разные гены. Однако сама логика перекombинации генных фрагментов приводит к появлению такого разнообразия молекулярных «ямок», что и антитела, и Т-клеточные рецепторы перекрывают все возможное разнообразие антигенов.

Т-клеточному рецептору нужна антигенпрезентирующая клетка, которая выставит кусочек антигена на специальных белковых «тарелочках», т.е. специальных вспомогательных белках – **белках главного комплекса гистосовместимости.**

**Белки главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС)** делятся на первый и второй типы.

Здесь мы говорим об **МНС белках 2 типа**, которые характерны для антигенпрезентирующих клеток, взаимодействующих на следующем шаге с Т-хелперами.

**МНС белки 1 типа** взаимодействуют с Т-киллерами.

Разнообразие антител - $10^8$ (100 млн клонов)
Разнообразие Т-клеточных рецепторов - $10^{10}$ (10 млрд клонов)

**Антигенпрезентирующие клетки** бывают разными, т.е. совершенно разные клетки могут выполнять функции АПК. Например, это могут делать **фагоциты**. Свойствами АПК обладает и **В-лимфоцит**.

**Пример:** на поверхности В-лимфоцита сидят антитела, которые захватывают антиген, а потом погружаются внутрь и перевариваются. Кусочки антигена в свою очередь выставляются на поверхность на белках МНС 2 типа. Также существует категория специализированных антигенпрезентирующих клеток, которые выполняют исключительно функции АПК. Это **дендритные клетки**. Дендритные клетки

поглощают антигены за счет **пиноцитоза**. В-лимфоциты работают за счет присоединения антигена к антителу, после чего происходит захват, или **интернализация** антитела вместе с антигеном.

### Фагоцитоз и пиноцитоз

**Фагоцитоз** : чужеродный агент касается стенок фагоцита, специфические белки на его поверхности реагируют, запуская формирование ложноножек.

**Пиноцитоз**: на поверхности клетки возникают небольшие мембранные ямки. В эти ямки затекает межклеточная жидкость, в которой что-то содержится, в частности, это могут быть антигены. После края этой ямки смыкаются, появляется пищеварительная вакуоль. Дендритная клетка в ходе онтогенеза может менять форму, в силу чего получает разные названия, хотя это одна и та же клетка в разных функциональных состояниях. Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение, как и фагоциты. Отростки, дендриты, у них сформировавшиеся, нужны для увеличения пиноцитирующей поверхности.

### Классификация дендритных клеток:

Большое количество дендритных клеток находится в нашей коже, точнее в дерме. Здесь они называются **клетки лангерганса**. Они собирают в нашей коже антигены, и перед тем, как провзаимодействовать с т-хелперами, «накопившие» антигенов клетки лангерганса отправляются в лимфатические сосуды. В лимфатическом сосуде эти клетки называются **вуалевидными**. Достигнув лимфатического узла, ту часть, где находятся т-лимфоциты, она уже называется **интердигитатная дендритная клетка**.

**Лимфатические сосуды** – параллельная транспортная система, но не сквозная, т.е. непрерывного тока нет. Есть слепозамкнутые лимфатические капилляры, в которые просачивается тканевая жидкость. Дальше лимфатические капилляры сливаются в более крупные лимфатические сосуды, по ходу этих сосудов нам встречаются лимфатические узлы, в конце концов сосуды соединяются в крупные лимфатические протоки, которые впадают в наши полые вены.

Циркуляция лимфы происходит медленнее за счет сокращения мышц и самих сосудов. В сосудах есть клапаны, которые обеспечивают односторонний ток лимфы. В эти сосуды и проникают дендритные клетки, чтобы в лимфатических узлах соединиться с т-хелперами.

Во время воспаления, в лимфатических узлах начинается деление т-лимфоцитов, а потом В-лимфоцитов, что ощущается как разбухание лимфатического узла как символ проникшей в организм инфекции.

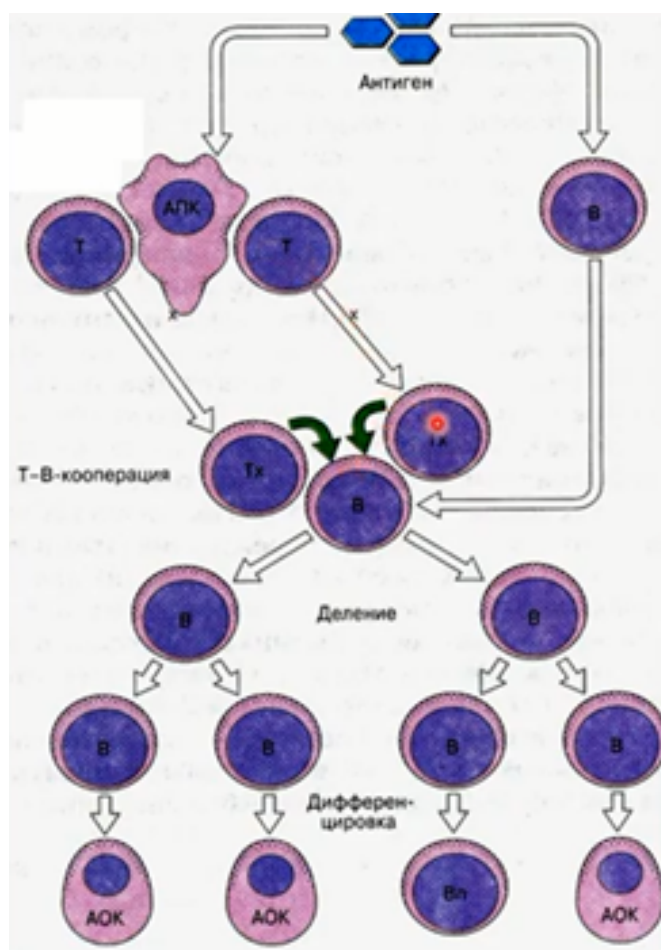


Рис. 2.2 Взаимодействие АПК и Т-клеток. Реакция приобретенного иммунитета

В роли АПК – фагоцит. Фагоцит захватывает бактерию, на которой антигены, а на антигене – эпитопы. После переваривания эпитоп выставляется на МНС 2 типа. Фагоцит приходит в лимфатический узел, в зону т-хелперов, и начинает антиген презентировать. Т-хелперы могут подойти к АПК с помощью своего рецептора и попытаться присоединиться к этому эпитопу. Если это случится, он активируется и начнет делиться. В этом процессе есть дополнительный пароль, не позволяющий продуцировать лишние антитела. Это особый белок **CD4 белок**. Он должен соответствовать МНС 2 типа. Иными словами, прежде чем т-хелпер провзаимодействует с фагоцитом через МНС 2 типа, он должен доказать, что он т-хелпер. Признак т-хелпера - CD4 белок.

Подобного рода белки, которые находятся рядом с рецепторами и вместе с ними работают, это ку-рецептор. Т.е. CD4-рецептор – это ку-рецептор т-клеточного рецептора для т-хелперов.

Если т-клеточный рецептор подошел антигену, то происходит активация т-хелпера. Активация происходит, когда от т-клеточного рецептора внутрь т-хелпера передается сигнал, который запускает массу процессов, в частности, синтез особой

молекулы – **интерлейкина-2**. Интерлейкин-2 способен в свою очередь активировать дополнительно через внешнюю среду, через рецепторы, на него реагирующие, деление т-хелпера.

Если интерлейкин-2 появляется, значит какой-то клон т-хелперов переходит к делению, **пролиферации**, и дальше эти активированные т-хелперы взаимодействуют с В-лимфоцитами.

МНС – крайне разнообразные белки. Они собираются из генных фрагментов. Разнообразие каждой цепи МНС оценивается в 3 млн вариантов, так как цепи две, вариантов –  $10^{13}$ .

Разнообразие антител и т-клеточных рецепторов формируется внутри каждого организма. Разнообразие МНС белков **внутривидовое**.

При трансплантации сердца, иммунная система реципиента способна отреагировать на чужие МНС белки, если они не совпадают, начинается отторжение, иммунная атака.

#### Дополнительные пароли:

-наличие **CD28-белка** – сам т-хелпер

-наличие **ко-рецептора В7** – антигенпрезентирующая клетка

Взаимодействие этих молекул дает дополнительный активирующий сигнал.

#### Белки Главного комплекса гистосовместимости

Они состоят из *альфа*-цепи с двумя участками-доменами и *бета*-цепи тоже с двумя доменами.

В структуре МНС белка мы видим два варианта вторичной структуры белка: бортики тарелки – **альфа-спираль**, плоскость под краями тарелки, как бы ее дно – **бета-складки**.

МНС 1 типа характерны для **всех клеток организма**, в отличие от МНС 2 типа, которые мы описывали выше. МНС 1 типа нужны для того чтобы каждая клетка «отчитывалась» перед иммунной системой, конкретно – перед т-киллерами.

#### Т-В кооперация

Т-хелпер 2 типа активирован за счет антигенпрезентирующей клетки. Этот клон размножился, таких т-хелперов с таким т-клеточным рецептором много, знак того, что этот клон активирован, это появление на поверхности т-хелперов **CD40-лигандов**. Т.е. **CD40-лиганд** – это признак того, что т-хелпер встретил свой антиген, и теперь он может взаимодействовать с В-лимфоцитами, на поверхности которых, соответственно, есть рецепторы к CD40-лиганду - **CD40-рецепторы**. Чтобы произошла активация В-лимфоцита, нужно чтобы В-лимфоцит встретил антиген, его эпитоп, через антитело. Антитело вместе с антигеном погружается в тело В-лимфоцита, после чего

переваривается, и фрагменты антигена на **белках МНС 2 типа** выставляются на поверхности В-лимфоцита, т.е. В-лимфоцит работает как АПК. В-лимфоцит встречается с т-хелпером. Если соединение получилось, тогда т-хелпер вырабатывает сигнальную молекулу **интерлейкин-4**, и эта молекула, воздействуя на b клетку через специфические рецепторы, запускает ее деление, после чего происходит превращение в плазматические клетки и выброс антител.

**Цитокины** – молекулы, которые передают сигналы внутри иммунной системы. Способны влиять на нервную и эндокринную систему. **Интерлейкины** – одна из групп цитокинов.

### Разница белков МНС 1 и МНС 2

После того, как белок МНС 1 синтезирован на рибосомах, он проходит через эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, в следствие чего на молекулярной тарелочке АПК выставляется не кусок антигена, как у МНС 2, а кусочек собственных белков, т.е. **аутоантигенов**, потенциальных антигенов. Если этот кусочек не выставляется на поверхность, натуральный киллер уничтожает такую клетку.

На разные типы МНС разные эпитопы ложатся с разным качеством, с разной степенью последующего удобства для т-лимфоцитов. В зависимости от того, какой достался МНС, мы тот же самый приобретенный иммунитет к разным возбудителям формируем с разной скоростью и с разной степенью успешности. Т.е. МНС – это не только индивидуальная молекулярная метка, это фактор, который делает иммунную систему уникальной.

**Т-киллеры** обходят все клетки нашего организма. Рецептор т-киллера настроен на МНС 1 типа. Задача т-киллера – обнаружить клетки, в которых что-то не так. Задача клеток – выставить на МНС 1 типа эпитоп, который подходит уникальному рецептору данного т-киллера. Это могут быть мутации, также это могут быть бактериальные антигены, появившиеся из-за того, что бактерия ухитрилась жить внутри нашей клетки.



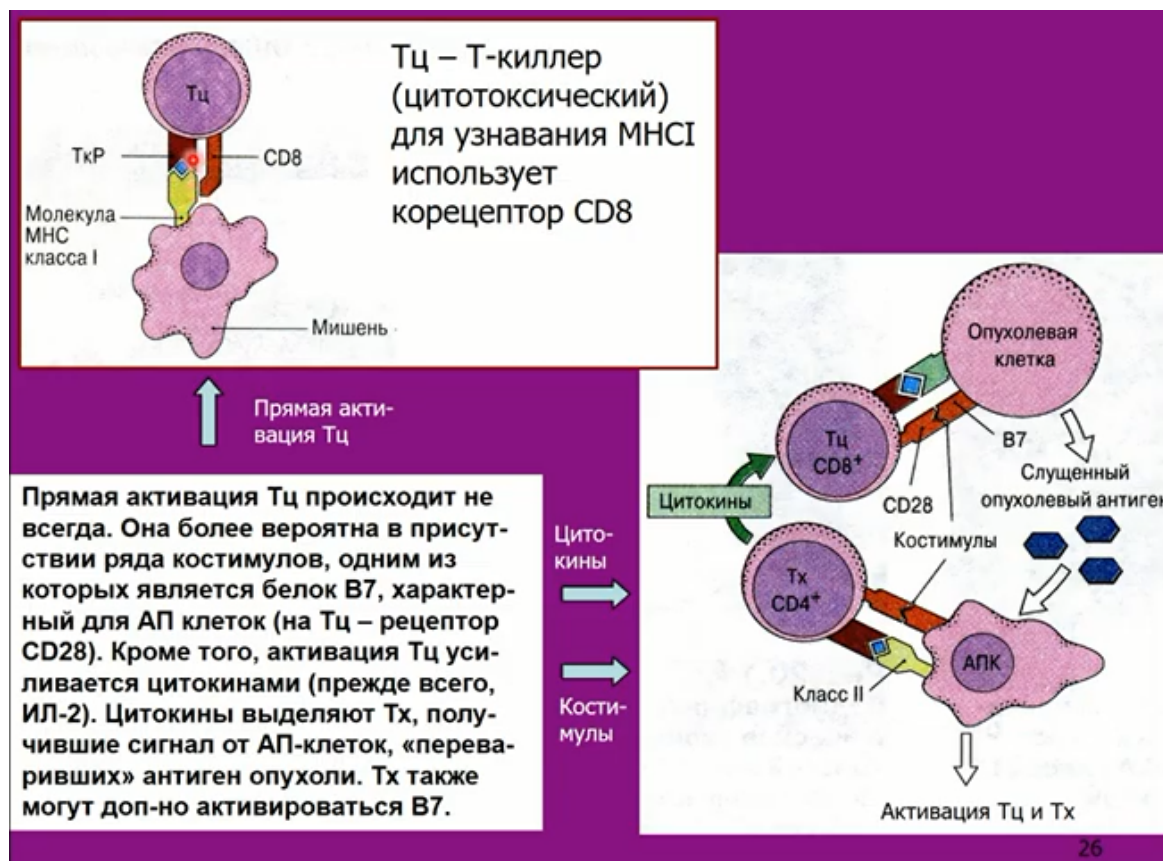


Рис. 2.3 Т-киллеры. Взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками.

Т-киллер активируется, делится и выбрасывает молекулы, которую убьют клетку, выставившую что-то чужеродное. У т-киллера тоже есть ко-рецептор – **CD8**, который дополнительно взаимодействует с МНС.

**Принцип работы:** клетка выставляет странные белки, которые нашей иммунной системе незнакомы. В этом случае активируются т-киллеры и атакуют клетку. Этот процесс усиливается за счет взаимодействия **CD28** и **B7**, кроме того, на активацию т-киллера могут повлиять интерлейкины 2, которые выделяются т-хелперами, которые неподалеку делятся и для себя выделяют интерлейкин-2. Почему они делятся? Потому что с клетки чужеродные белки слущиваются и при помощи АПК воздействуют на т-хелперы.

### Антивирусная активность иммунной системы

Вирус содержит нуклеиновую кислоту, белковую оболочку, а также дополнительную оболочку, которая формируется из клеточной мембраны. Белки вируса чужеродные, поэтому, если идет выкладывание белка на МНС 1 типа, то на этих белках (МНС 1) появятся фрагменты антигенов, эпитопы. Это уже повод для т-киллеров начать атаку.



Рис. 2.4 Проникновение вируса в организм. Активация интерферонов, натуральных киллеров и синтез антител

### Проникновение вируса в организм

На входе в организм вирус может встретить иммуноглобулин А (секретируемые в слезы, слизь дыхательных путей). Если IgA не сработал, мы получаем зараженную вирусом клетку. Когда вирус проникает в клетку, он оставляет элементы своей белковой оболочки на поверхности. На эти элементы могут реагировать натуральные киллеры (элемент врожденного иммунитета), которые могут зараженную клетку уничтожить. Внутри зараженной клетки запускается синтез интерферонов (способны остановить синтез белка в зараженной клетке, выделяются в межклеточную среду и в соседних клетках останавливают работу рибосом).

Если это все не сработало, вирус делиться, переходит на соседние клетки. Мы видим в кровотоке большое количество вирусов. Если вирус знаком иммунной системе, на него налипнут антитела и его инактивируют. Чтобы попасть к антителу, АПК презентуют т-хелперам антиген, т-хелперы, тем самым, активируют В-лимфоциты, а те начнут продуцировать антитела. То, что выложено на МНС 1 типа, активирует т-киллеры. Если же это просто частички белка вируса на клетке, к ним просто прилипают антитела, а по этим антителам работают фагоциты, система комплемента и т-киллеры, реагирующие на константную часть антитела.

## Интерфероны

Интерферон блокирует работу рибосом. Также его действие – включение эндонуклеаз (ферментов, которые в цитоплазме клетки разрушают нуклеиновые кислоты, в частности, активно разрушают информационную РНК).

Интерфероны делятся на классы:

- **Интерферон-альфа** – вырабатывает лейкоциты
- **Интерферон-бетта** – торможение размножения вируса
- **Интерферон-гамма** – имеет противовирусную активность. Также он оказывает мощное активирующее действие на фагоциты, макрофаги и натуральные киллеры. Основным источником этого интерферона являются **т-хелперы 1 типа** (они активируют фагоциты как раз с помощью интерферона-гамма).

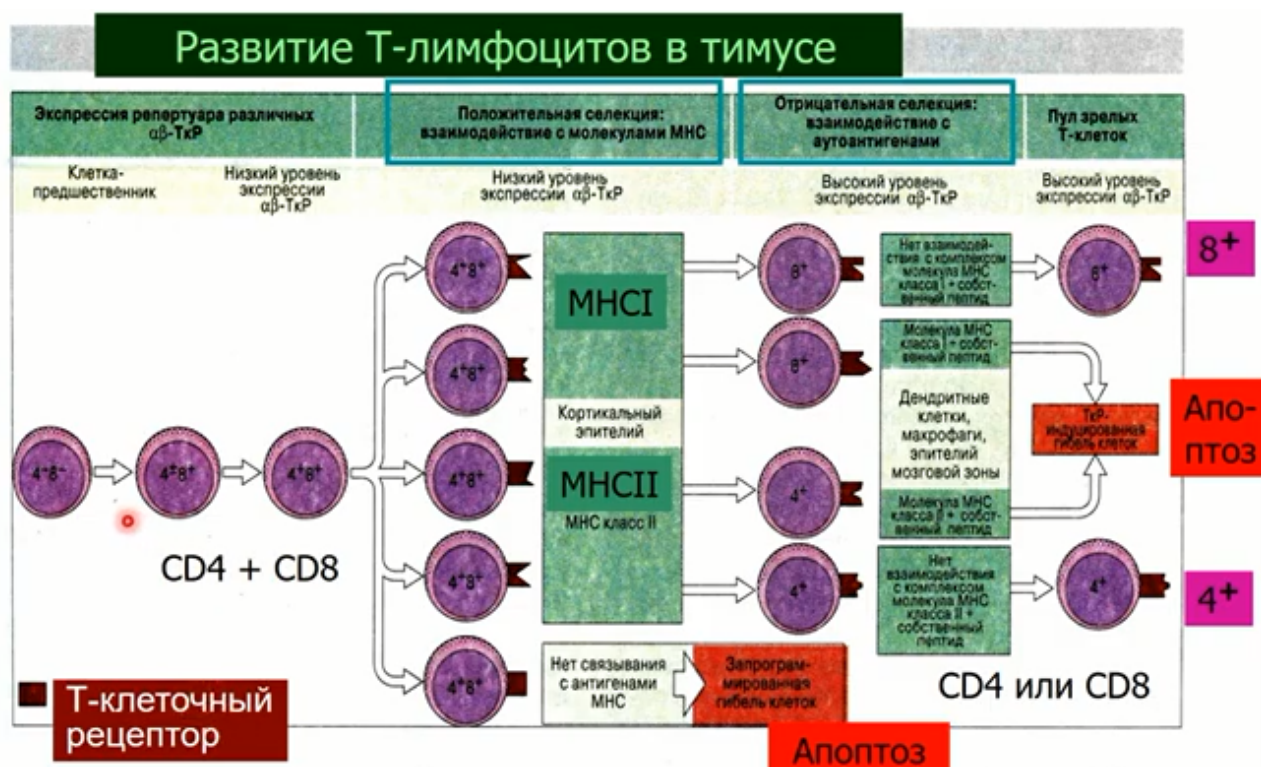


Рис. 2.5 Развитие Т-лимфоцитов в тимусе. Если Т-клеточный рецептор провзаимодействовал с МНС 1 типа, тогда он станет Т-киллером (верхняя стрелка от МНС1), если с МНС 2 типа – Т-хелпером (нижняя стрелка). Если и с тем, и с другим – запускается апоптоз

## Развитие т-лимфоцитов в тимусе

Когда т-лимфоцит появляется в красном костном мозге и формируется его уникальный т-клеточный рецептор, еще не известно, станет он т-киллером или т-

хелпером. Далее этот лимфоцит попадает в тимус. Здесь у т-клеточного рецептора появляется возможность взаимодействовать с МНС 1 и МНС 2 типа. Т.е. в тимусе есть специальные клетки, которые обеспечивают данное взаимодействие. Этот этап, который называют **положительной селекцией т-лимфоцитов**, определяет путь развития.

Т.е. у будущего т-лимфоцита сначала есть и CD4 и CD8. Если такая клетка хорошо провзаимодействовала с МНС 1 типа, т.е. его рецептор хорошо подходит к МНС 1 типа, то значит такая клетка станет т-киллером. После у нее исчезнет CD4.

Если же он хорошо взаимодействовал и с тем, и с другим, то запускается **апоптоз** – такая клетка в промежуточном состоянии не нужна.

Если ни с тем, ни с другим, то тоже запускается **апоптоз**.

Потом наступает **отрицательная, или негативная селекция**. В пределах тимуса специальные клетки этим будущим т-киллерам и т-хелперам начинают показывать на своих МНС белках кусочки собственных белков организма, т.е. аутоантигенов.

Если рецептор т-клетки провзаимодействовал с этим белком, запускается **апоптоз**, так как такой т-лимфоцит будет нападать на собственные клетки организма.

По ходу селекций погибают 98% т-лимфоцитов.

**В-лимфоциты** проходят только негативную селекцию в красном костном мозге. В ходе нее погибают 70%.

## Лекция 3. Макрофаги и интерлейкины

### Система комплемента

**Система комплемента** – внутренняя защитная система. Это белковые молекулы, плавающие в плазме крови, способные реагировать на антигены. Белки данной системы вырабатываются печенью.

Система комплемента выполняет три функции:
-Опсонизация
-Лизис
-Воспаление

**С-реактивный белок** – нападает на некоторые виды бактерий и опсонизирует их.

Молекулы системы комплемента – **проферменты**, которые должны перейти в активную фазу в случае возникновения стартового фактора.

Белки системы комплемента способны сформировать **лизирующий комплекс** (особая белковая пара, которая продырявит мембрану бактерии или собственной клетки).

### Пути реакции системы комплемента:

**Классический** – когда антигены показывают системе комплемента «врага», после чего происходит формирование цепочки синтеза белков, последний, **С3**, уже присоединяется к вирусу/бактерии. Здесь работают и врожденный, и приобретенный иммунитет.

Подробнее: **С4** и **С2** формируют комплекс белков, который активирует **С3**. **С3** – молекула ключевая. При ее активации, она распадается на две части: **С3b**, которая становится основой литического(лизирующего) комплекса, и **С3a** – сигнальная молекула, усиливающая процессы воспаления. Она также привлекает фагоциты из кровотока. Факторы, помогающие формировать литический комплекс, ведут себя также, как **С3** – делятся на две части: собственно формирующую и сигнальную.

**Альтернативный** – **С3** сразу находит бактериальную клетку сам и сразу присоединяется, разрушая. Этот процесс задействует только врожденный иммунитет.

## Патогенетические эффекты комплемента

Лизирующий комплекс формируется на собственной клетке организма, которая здорова. Т.е. система комплемента будет уничтожать собственную здоровую клетку. Такая патология характерна для аутоиммунных заболеваний.

**Формирование иммунных комплексов:** антитела соединяются с антигенами в кровотоке и оседают на эндотелии сосудов. На хвостики антител реагируют белки системы комплемента, а на нее – фагоциты, после чего начинается воспалительная реакция никому не нужная.

Для сдерживания работы системы комплемента, существует подсистема антикомплемента, т.е. ингибитора системы комплемента, которая вовремя отключает, например, белки Сa.

Число и функции лейкоцитов				
	Число в 1 мкл крови (нормальная область)	Лейкоциты, %	Функция	
<b>Лейкоциты</b>	5000 – 10000			
<b>Гранулоциты</b>	} <b>коротко-живущие</b>	○	Фагоцитоз и лизис паразитов и бактерий; выделение лейкотоксически действующих веществ (лейкотриены); образование «антибиотиков» (лизоцим, лактоферрин, радикалы O <sub>2</sub> ) Защита от червей-паразитов, например, нитчатых червей нематоды; синергия с тучными клетками и базофилами в аллергическом воспалении	
Нейтрофилы				40 – 60
Эозинофилы				1 – 3
Базофилы				0 – 1
Моноциты	→ <b>тканевые макрофаги, дендритные клетки</b>	4 – 8	Выделение гистамина и гепарина; роль при защите от одноклеточных микроорганизмов (протозов) и червей (гельминтов); гистаминзависимые аллергические симптомы; выделение хемотаксических привлекающих веществ для эозинофилов	
Лимфоциты		20 – 40	Клетки-предшественники мононуклеарной системы фагоцитов (МСФ); МСФ-клетки: фагоцитоз, презентация антигена, высвобождение протеаз, радикалов O <sub>2</sub> , NO, интерлейкинов В- и Т-лимфоциты: гуморальный и клеточный иммунитет, натуральные киллеры (НК-клетки)	

Рис. 3.1 Разновидности лейкоцитов. Их функции

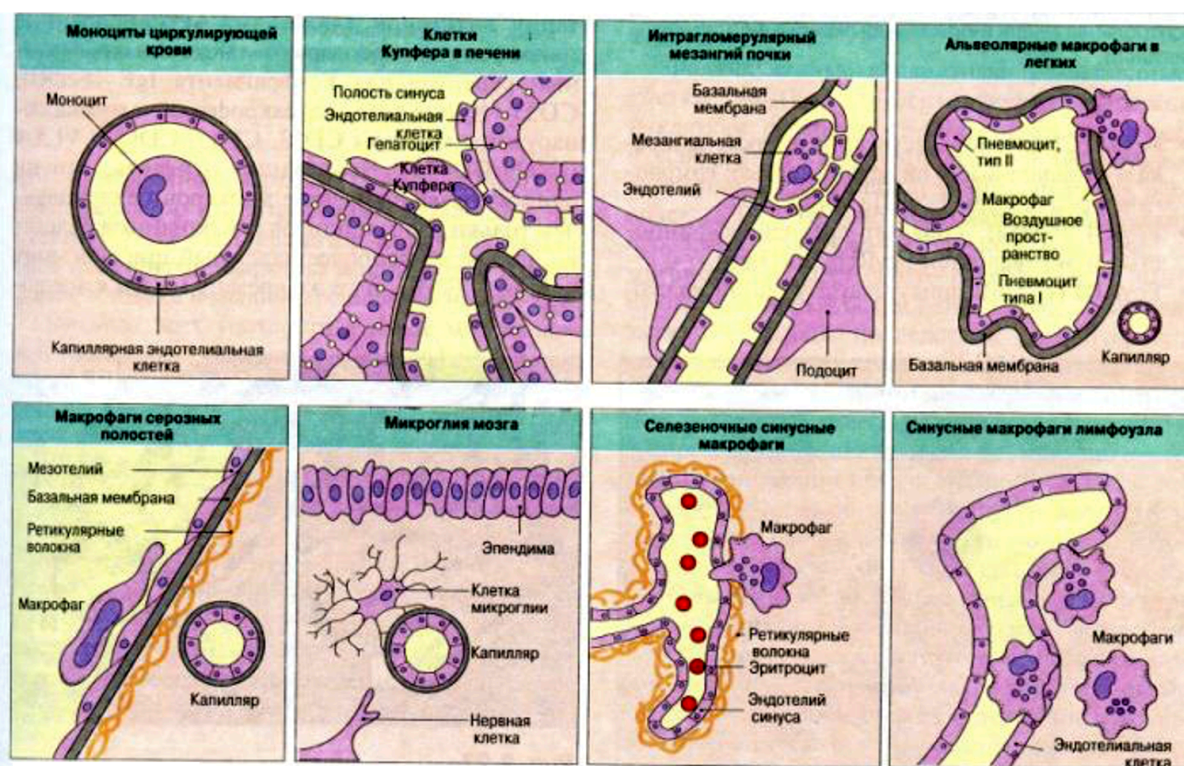
## Лейкоциты

Тканевой макрофаг сформирован в красном костном мозге. Когда клетка красного костного мозга идет по пути превращения в макрофаг, она сначала формирует промежуточное состояние – моноциты крови. В форме моноцитов макрофаги мигрируют в ту часть тела, в которой они будут функционировать.

Тканевые макрофаги разнообразны и имеют разную морфологию и разные свойства.

В крови мы в первую очередь наблюдаем гранулоциты, т.е. те фагоциты, которые наиболее богаты лизосомами. Основная их группа – нейтрофилы. Эозинофилы и базофилы относятся к более редким формам. У них специфическая задача – бороться с паразитами, с червями, с личинками плоских червей, сосальщиков. Тем не менее, данные клетки могут также участвовать в аллергических реакциях.

Это касается и особой группы иммуноглобулинов – **IgE**, которые также связаны преимущественно с аллергией. Нейтрофилы в случае развития воспаления протискиваются через стенки капилляров и идут на помощь тканевым макрофагам. Макрофагам также помогают дендритные клетки. Треть лейкоцитов в крови – лимфоциты.



В систему мононуклеарных фагоцитов входят моноциты крови, оседлые фагоциты тканей и макрофаги, прикрепленные к эндотелиальной выстилке кровеносных капилляров. Оседлые макрофаги печени известны как клетки Купфера, в то же время при локализации в почках они названы интрагломерулярными мезангиальными клетками. Альвеолярные макрофаги и

фагоциты серозных полостей (например, перитонеальные) относятся к «блуждающим». Мозговая микроглия – это клетки, проникшие в нервную ткань в момент рождения и дифференцировавшиеся в фиксированные фагоциты. (Реальные соотношения размеров клеток на схеме не соблюдены.)

Рис. 3.2 Система мононуклеарных фагоцитов. По порядку: моноциты крови, клетки Купфера печени, мезангиальные клетки почки, альвеолярные макрофаги, макрофаги серозных полостей, микроглия мозга, синусные макрофаги селезенки и лимфоузлов. Это макрофаги – тканевые фагоциты.

Фагоцитов мы можем встретить в самых разных органах – от альвеолы легких до почек. Почки – зона, в которой велик риск инфекции. Попадает она через мочеточники.

**Микроглиальные клетки нервной ткани** – родственники макрофаги. Они проникают в нервные ткани и выполняют функции фагоцитов. Они специализируются на нервной системе, остальные макрофаги сюда попасть не могут.

### Роль макрофагов

Первую линию образуют макрофаги. Они знакомы с большим количеством антигенов. Они захватывают чужеродную молекулу и начинают выделять **медиаторы воспаления, или вещества сигнала SOS**. Такие сигналы призывают остальные элементы иммунной системы.

**Тучные клетки** (схожее происхождение с макрофагами) – в них много медиаторов воспаления, например, гистаминов. Гистамины расширяют сосуды, разрыхляют эндотелий (клеточные стенки капилляра). Все это приведет к тому, что зона повреждения краснеет, температура повышается, выходит плазма крови. Сюда же приходят гранулоциты крови и помогают фагоцитам. Часть медиаторов воспаления действует на нервные волокна, поэтому мы чувствуем боль.

Все начинается с антигенов. Это приводит к активации макрофагов. Ключевые молекулы, связанные с макрофагами – интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО). Именно они влияют на привлечение лейкоцитов из кровотока. Здесь присутствуют и **хемокины** – вещества, которые влияют на фагоциты крови, заставляют их протискиваться через капилляры.

ФНС и Интерлейкин-1 влияют на тучные клетки.

### Тучные клетки

Они главный источник медиаторов воспаления. Тучная клетка использует IgE в качестве рецептора, т.к. это антитело присоединяется к тучной клетке своей константной частью. Когда присоединяется антиген – сигнал передается через антитело в тучную клетку, после чего запускается процесс **дегрануляции**, выброс медиаторов воспаления.

**Интерлейкины** – важнейшие сигнальные молекулы для иммунной системы. Они входят в группу цитокинов, в них входит и ФНО.

**Простагландины и лейкотриены** – входят в группу медиаторов воспаления. Они вырабатываются из липидов клеточных мембран. Их основная задача – запуск болевых ощущений



### Работа гранулоцитов в очаге воспаления

«Пограничники» выделяют сигнальные молекулы, тот же интерлейкин-1. Большую роль играет C5a фрагмент системы комплемента. Все эти молекулы действуют на клетки эндотелия. Под воздействием молекул эти клетки выставляют на своей поверхности белки селектины. На эти селектины реагируют фагоциты, находящиеся в сосуде. Лейкоциты находятся ближе к мембране. Если появились селектины, тогда лейкоциты с помощью особых белков, интегринов, прилипают к эндотелию, после чего протискиваются через него. Здесь важную роль играют гистамины, которые заставляют клетки эндотелия уменьшаться, создавая просветы.

Роль хемотаксического фактора играет интерлейкин-8, C3a и C5a.

### Опсонизация и фагоцитоз

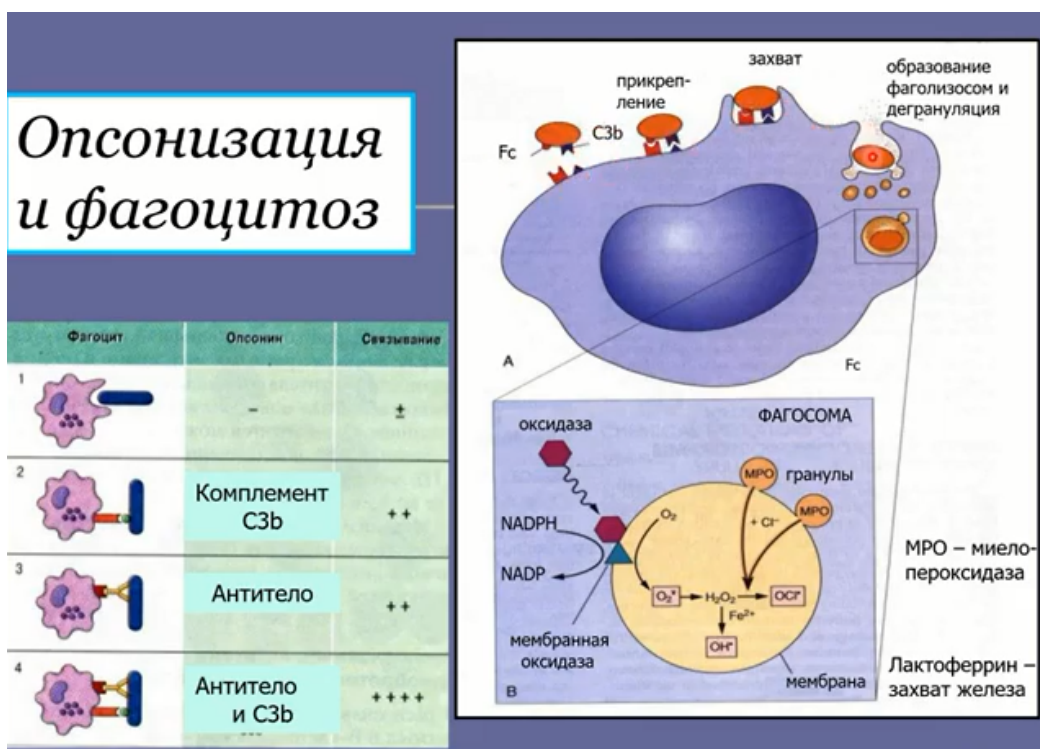


Рис. 3.3 Опсонизация и фагоцитоз. Схематическое изображение захвата вакуолью фагоцита частицы антигена

Чтобы фагоцит работал эффективно, он должен видеть врага. Он реагирует на многие антигены. Но полезно усилить его реакцию с помощью опсонизации.

Комплемент C3b – **опсонин**. Сюда же – антитела.



Рис. 3.4 Роль макрофагов. Основные функции макрофагов в иммунной системе

### Функции макрофагов:

- **Запуск процесса воспаления и лихорадки.** Ил-1, Ил-6 и ФНО выделяются, белки системы комплемента. Воспаление усиливается. ФНОальфа, Ил-1 и тд имеют **пирогенные свойства** – запускают реакцию подъема температуры.
- **Борьба с возбудителями инфекции.** Макрофаги нападают на бактерии. Могут и на собственные клетки организма напасть, если на них есть антигены. Атакуют с помощью ферментов, активных форм кислорода, с помощью производных азотистых. Они могут выделяться во внешнюю среду, повреждая раковые клетки, собственные клетки и тд. Могут быть слишком активными, в следствие чего повреждают собственные ткани.
- **Активация лимфоцитов**, т.е. макрофаги работают как АПК.
- **Выбор типа иммунного ответа.** Когда т-хелпер, получивший сигнал от АПК, начинает делиться, он может превратиться в т-хелпер первого или второго типа. Т-хелперы 1 типа помогают как раз макрофагам, выделяя, например, интерферон-гамма. Каждый т-хелпер, в зависимости от цитокиновых сигналов, идет по пути т-хелпера 1 или 2. Система производства антител нуждается в т-хелперах 2 типа, макрофаги пытаются же сделать так, чтобы т-хелперов 1 типа

было больше. По ходу этой борьбы формируется разнообразие вариантов нашего иммунного ответа.

- **Реорганизация ткани.** Макрофаги, после того, как очаг воспаления ликвидирован, помогают восстанавливать фрагмент эпителия, регенерация.

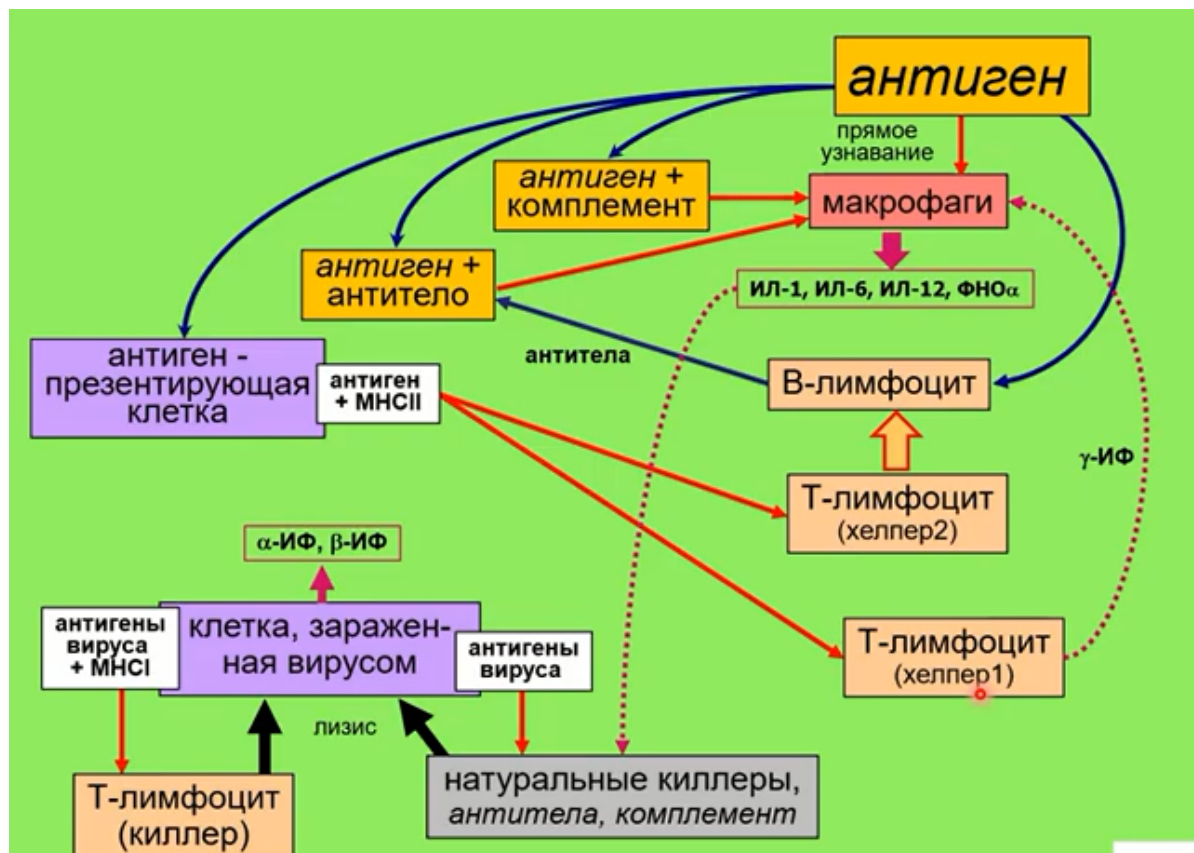


Рис. 3.5 Взаимодействие макрофагов, В и Т-лимфоцитов в борьбе с антигеном

Система, в которой выступает т-хелпер 1 типа, быстрее и проще, чем при взаимодействии через т-хелпер 2 типа.

Проникла инфекция, на нее налипли антитела, имеющиеся в организме. Срабатывание т-хелпера 1 типа позволяет повысить чувствительность макрофагов конкретно к этим антителам. Если эффекта т-хелперов 1 типа достаточно, оборот с т-хелпером 2 типа не нужен. Т.е. организм обходится тем, что уже знает.

Макрофаги же выделяют цитокины. Они влияют на натуральных киллеров и т-киллеров.

## Интерлейкины

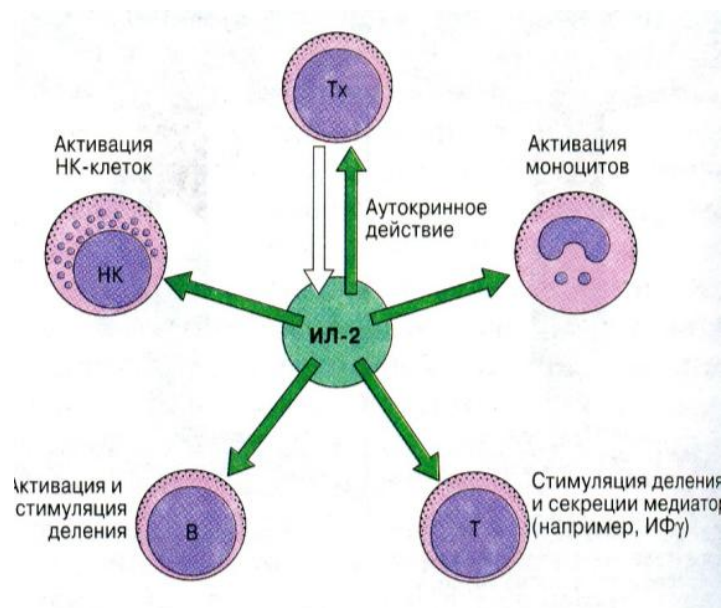


Рис. 3.6 Функции интерлейкинов. ИЛ-2. Его роль в иммунном ответе на антиген

- **Ил-2.** Он важен для деления т-клеток. Также Ил-2 активирует моноциты, натуральных киллеров. При помощи доп.введения Ил-2 можно активировать антионкологические системы, например. Натуральных киллеров
- **Ил-4** Запускает деление В-клеток. Производится т-хелперами 2 типа. Ему может помогать Ил-2, но в целом он один сопровождает процесс активации В-клеток и их продуцирования антител.
- **Ил-5** похож по своему действию на Ил-4, но Ил-5 воздействует исключительно на активированные В-лимфоциты.

**Интерферон-гамма** выделяется т-хелперами 1 типа. Он активирует макрофаги. Он активирует натуральных киллеров, повышает активность гранулоцитов крови, противовирусное действие.

### Ил-1

Самый неспецифический, тотальный активатор. Продуцируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, эозинофилами. Это **провоспалительный** цитокин. Он используется в медицине при иммунодефицитах. Он пироген. Всего интерлейкинов около 30

**Цитокины (более обширная группа, сюда входят интерлейкины)** – работают на передачу регуляторных сигналов другим системам организма.

**Колонистимулирующие факторы** – активируют работу красного костного мозга

**ФНОальфа** – запуск воспалительной реакции

### Жизненный путь т-хелпера. Роль цитокинов

Т-хелпер-предшественник получает сигнал от АПК. Деление на этом уровне происходит под воздействием множества цитокинов, интерлейкинов в частности. Если в окружающей т-хелпера среде больше **Ил-12, интерферона-гамма, тканевого фактора роста бетта, Ил-3**, тогда получится т-хелпер 1 типа. Если больше **Ил-4, Ил-8, Ил-6, Ил-9, Ил-10, Ил-13** – тогда будет т-хелпер 2 типа. Ключевые – Ил-4 и Ил-12.

**Ил-10** – фактор дополнительной конкуренции т-хелпера 1 и 2-го. Т.е. когда они уже работают, Ил-10 может ингибировать активность конкурента. Т.е. интерферон-гамма и Ил-10 – факторы конкуренции т-хелперов.

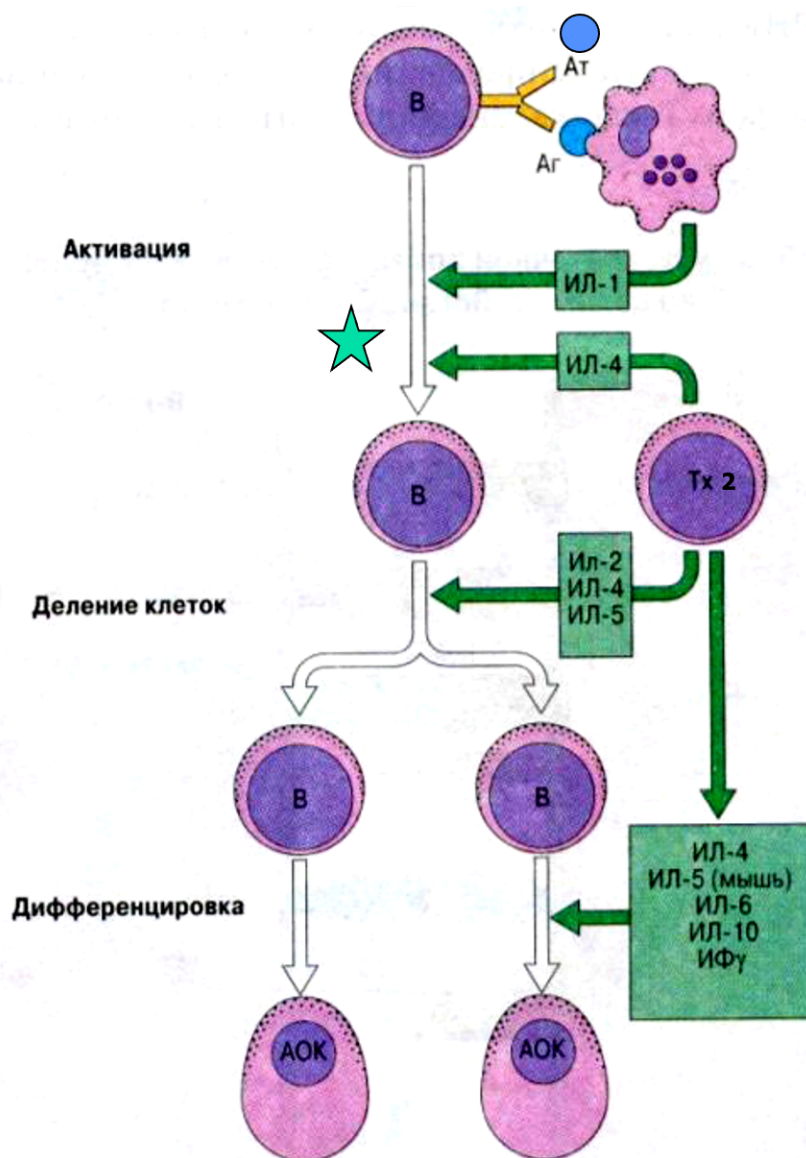


Рис. 3.7 Функции ИЛ-4, ИЛ-5

## Ил-1

Самый неспецифический, тотальный активатор. Продуцируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, эозинофилами. Это **провоспалительный** цитокин. Он используется в медицине при иммунодефицитах. Он пироген. Всего интерлейкинов около 30

**Цитокины (более обширная группа, сюда входят интерлейкины)** – работают на передачу регуляторных сигналов другим системам организма.

**Колонистимулирующие факторы** – активируют работу красного костного мозга

**ФНОальфа** – запуск воспалительной реакции

### Жизненный путь т-хелпера. Роль цитокинов

Т-хелпер-предшественник получает сигнал от АПК. Деление на этом уровне происходит под воздействием множества цитокинов, интерлейкинов в частности. Если в окружающей т-хелпера среде больше **Ил-12, интерферона-гамма, тканевого фактора роста бетта, Ил-3**, тогда получится т-хелпер 1 типа. Если больше **Ил-4, Ил-8, Ил-6, Ил-9, Ил-10, Ил-13** – тогда будет т-хелпер 2 типа. Ключевые – Ил-4 и Ил-12.

**Ил-10** – фактор дополнительной конкуренции т-хелпера 1 и 2-го. Т.е. когда они уже работают, Ил-10 может ингибировать активность конкурента. Т.е. интерферон-гамма и Ил-10 – факторы конкуренции т-хелперов.

### Цитокины. Работа цитокиновых цепей

Объединение клеток происходит под воздействием цитокинов, интерлейкинов чаще всего. Сюда – выбор иммунного пути.

**Активация механизмов врожденного иммунитета:** макрофаги активируются инфекционными агентами. Они получают сигнал интерферона-гамма от т-хелпера. Нужно это для активации работа макрофага, ускорения ее. Макрофаги выделяют Ил-12 и Ил-1, чтобы активировать деление т-хелперов, и появление большего количества т-хелперов 1 типа, а также выделение т-хелперами того самого интерферона-гамма.

### Печень

Печень продуцирует белки системы комплемента и С-реактивный белок. **С-реактивный белок** – опсонизирующий фактор.

Как печень понимает, что нужно больше выбрасывать этих элементов? Воздействуют **Ил-1, Ил-6 и ФНОальфа**. Этот процесс называется **высвобождение острофазных белков**.

### Взаимодействие т-хелперов и т-киллеров

Активация т-хелперов. Интерлейкины, которые вырабатываются, могут дойти и до т-киллеров, заставляя их функционировать активнее.

Термин CD – «кластер дифференцировки» - молекулярная метка лейкоцита.

- CD-4 – Т-хелпер
- CD-8 – Т-киллер

**Момент выбора у В-клеток, плазматических клеток – какие антитела продуцировать**

Выбор константного фактора антитела – фактор цитокинового влияния.

Если в окружающей среде больше Ил-5, идет синтез **IgM** и **IgA**. Если больше Ил-13, - синтез **IgG** и **IgE**

Самые заметные – **IgG-мономер, опсонизирующий** и **IgM-пентамер первичного иммунного ответа**.

## Лекция 4. Вакцины и сыворотки. Иммунологическая недостаточность

### Формирование приобретенной иммунной реакции

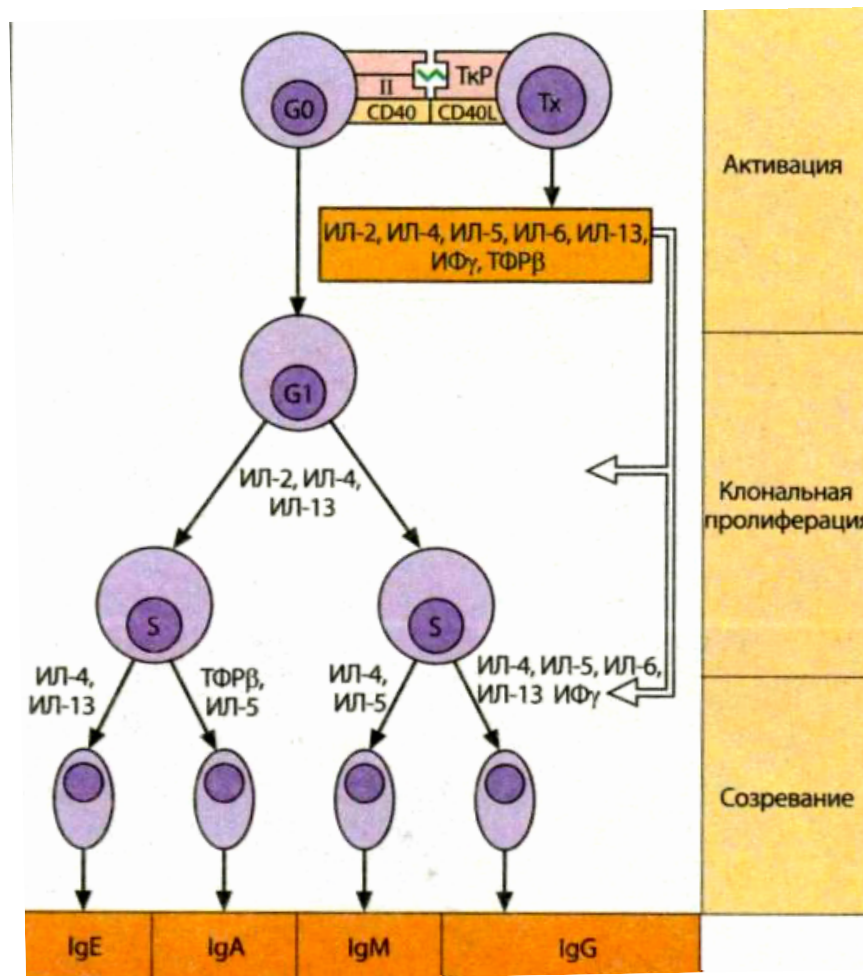


Рис. 4.1а Схема первичного и вторичного гуморальных ответов иммунитета.  
Значимость ИЛ-13 в формировании реакции

**Первичный и вторичный гуморальные ответы:** спустя 7-8 недель после проникновения незнакомого нашему организму антигена, начинается синтез иммуноглобулинов М – пентомерного варианта, который работает на склеивание чужеродных молекул (агломинация) и G – мономеры, которые работают на опсонизацию, на «метку» антигенов. При повторном попадании, синтез антител начинается спустя сутки. Вторичный ответ может быть выше во много раз, чем первичный.



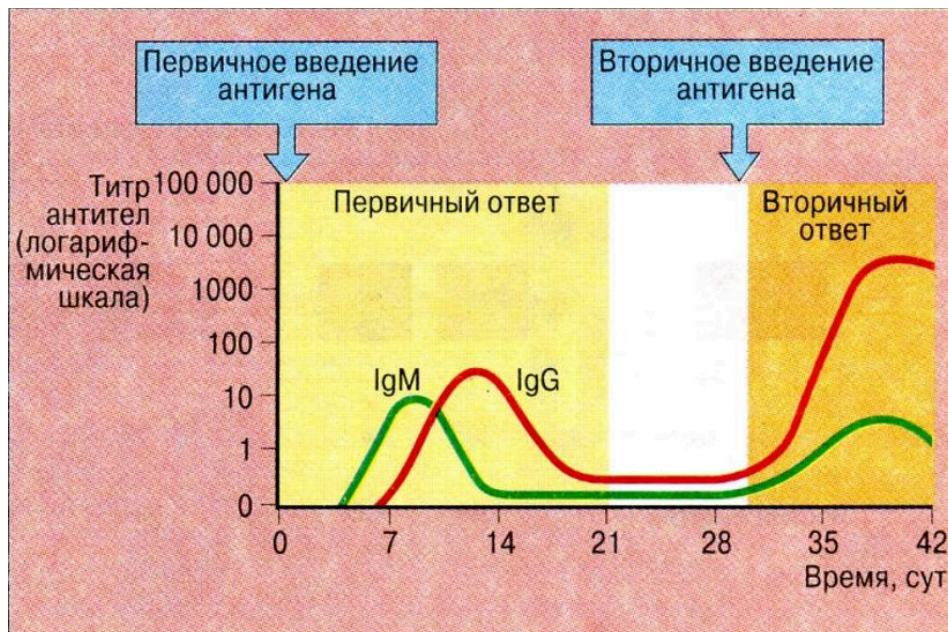


Рис. 4.16 Схема, отображающая значимость ИЛ-13 в формировании реакции

### Вакцины. История вакцинации. Основные типы вакцин

История вакцинирования берет свое начало в конце 18 века – в это время появляются работы Эдуарда Дженнера.

Вакцинация – одно из важнейших открытий в истории человечества.

#### Основные типы вакцин:

- Использование конкретного антигена
- Использование фрагментов бактерии или вируса
- Использование убитой бактерии целиком
- Использование живых вариантов, но ослабленных настолько, чтобы реальное заболевание не возникало
- Использование бактериальных токсинов
- Использование рекомбинантной ДНК

Но здесь важен момент выбора: если мы вводим некоторое количество антигенов, то воздействие на иммунную систему будет кратковременным, т.е. слабым. Иммунитет может не сформироваться. Эффективность такой вакцины – 90%. Выход? Повторная вакцинация. Именно такой тип вакцин сейчас широко используется.

С другой стороны – использование ослабленных штаммов бактерий или вирусов. История вакцинации начиналась с такого типа вакцин.

**Как они к этому пришли:** те люди, которые ухаживают за коровами, прежде всего доярки, которые контактируют с выменем, они редко болеют человеческой оспой. На фоне этого наблюдения было сделано предположение, что, если

использовать пузырьки коровьей оспы, и их втирать в поврежденную кожу человека, то это будет способом выработки защитного механизма против человеческой оспы. Почему так происходит? Оспа коровья и человеческая очень похожи, в частности, антигены, которые сформировались против коровьей оспы, эффективны против оспы человеческой.

Однако общество восприняло идею вакцинации без особого восторга, во многом из-за самого процесса вакцинирования: никаких шприцов не было, поэтому людям натурально расцарапывали кожу, после чего на рану мазали жидкость пузырьков коровьей оспы.

Тем не менее, эффект был очевиден – распространение оспы получилось если не остановить, то замедлить.

Сам термин «вакцина» пошел от слова vacca – корова.

Каковы минусы введения живого, хоть и ослабленного вируса: существует небольшая вероятность, что возбудитель вызовет серьезные симптомы заболевания.

Антигенные вакцины лишены такого воздействия. Максимум – пирогенные эффекты.

Основные побочные эффекты связаны с тем, что в организме уже идет вялотекущее инфекционное заболевание. Т.е. реакция пойдет не на вакцину, а на ту инфекцию, что уже была. Поэтому очень важно оценивать свое состояние.

В ветеринарии сейчас выбор делается в пользу использования живых ослабленных штаммов бактерий или вирусов, так как побочные эффекты не столько важны, сколько стоимость тотальной вакцинации.

### **Разработчики вакцин**

**Луи Пастер.** Он создал вакцину против бешенства в 1885 году.

**Владимир Хавкин.** Создал вакцины против холеры и чумы в 1895 году. **Кальмет и Герен.** Они создали вакцину против туберкулеза (BCG – бацилла Кальмет-Герена)– 1921 год.

### **Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины**

В частности, это вакцина Кальметта-Герена – БЦЖ, созданная на основе *Mycobacterium tuberculosis bovis* – бычьего туберкулеза

Ученые в течение 10 лет пересаживали ее со среды на среду, создавая для нее неблагоприятные условия, дабы создать максимально ослабленный штамм.

Живая вакцина используется также против полиомиелита, кори, паротита (свинки), краснухи, ветряной оспы/опоясывающего лишая и вирусного гепатита А.

### **Убитые цельноклеточные вакцины**

Организм человека получает большое количество антигенов, самых разных. В следствие чего активируется большое количество клонов (b и т-клеток), так как это целая вирусная частица или бактерия. Происходит тотальная активация иммунной системы, организм настраивается на чужеродные молекулы. Такая вакцина используется против коклюша, брюшного тифа, бешенства, холеры, чумы и т.д.

### **Вакцины на основе фрагментов микробных клеток**

В таком случае берут, например, только клеточную стенку бактерии, белковую оболочку вируса. Сюда – гепатит В.

### **Вакцины на основе токсинов**

Используются против столбняка, дифтерии, холеры, газовой гангрены.

Антигены, выбрасываемые бактерией, могут быть токсинами, которые воюют с иммунной системой. Поэтому порой важно работать именно на токсинах, обезвреживая их, создавая тем самым **анатоксины**. Порой данный метод соединяют с использованием мертвой бактерии или вируса, чтобы повысить эффективность вакцины.

### **Вакцины на основе рекомбинантной ДНК**

Способ этот связан с генной модификацией. Например, генной модификацией вируса, заведомо безвредного. Мы его искусственно выращиваем. Например, вирус осповакцины, в него мы внедряем ген из другого вируса, например, вируса гепатита В. Снаружи – белковая оболочка, которая обладает антигенными свойствами. Вирус осповакцины тем самым нарабатывает этот антиген. Дальше мы можем использовать убитый вирус осповакцины, содержащий антиген гепатита В, для вакцинации.

### Часть вакцин от коронавируса разрабатывается по такой технологии

### **Инфекционные заболевания, против которых нет вакцин**

В этот список входят ВИЧ, герпес, сифилис, проказа, малярия, хламидиоз и т.д.

### **Причины:**

- Изменчивость возбудителя (ВИЧ)
- Генетическое разнообразие возбудителя

Для ВИЧ характерна очень быстрая скорость мутации. За две недели в организме он мутирует, иммунная система не успевает за этим. Вирус или бактерия могут иметь множественность серотипов. К этому относится ангина. Вакцины могут покрыть лишь часть этого разнообразия. Есть бактерии, которые не выделяют почти антигенов. Это относится к одноклеточным грибам, например кандидоз или пневмокок.

**Адьюванты** Чтобы процесс вакцинации был надежнее, используют технологии адьювантов – специальные приемы, которые усиливают эффект вакцинации.

Используются несколько подходов:

**-стимуляция тотальной иммунной системы;**

**-образование депо антигенов**

**Депо антигенов** – если мы вводим просто антигены, создавая короткую реакцию иммунной системы. Чтобы усилить эффект и не прибегать к другим форматам вакцины, можно использовать, например, гидроксид алюминия, как хранилище антигенов, т.е. насытить минеральную среду антигенами, после введения антигены будут выделяться постепенно. Тогда активация процессов формирования приобретенного иммунитета будет более вероятной.

Пока такие способы на экспериментальной стадии.

**Пассивная иммунизация. Сыворотки.**

Вакцина – готовый антиген. **Сыворотка** – готовые антитела.

Введение сыворотки может производиться в целях профилактики или непосредственно лечения.

Мы вводим человеку сыворотку с антителами. После чего человек может заразиться каким-то заболеванием, но поскольку есть готовые антитела, то эти возбудители метятся антителами, после чего система иммунитета с этим справляется.

Сыворотки используются в борьбе против уже проникшего антигена.

Их использовали в эпоху до антибиотиков.

Вариант с сывороткой используется, например, после укуса ядовитых змей, скорпионов или пауков. Также сыворотки используются в случае с бешенством, если есть риск, что человек уже заразился после укуса бешеного животного.

Откуда их берут? Сыворотки крови домашних животных – овец, коней.

Это классический метод. Сейчас его дополнили технологиями дополнительной очистки сыворотки, чтобы в ней остались только те антитела, которые нам нужны. Делается это при помощи специальных колонок, по типу хроматографических, где те антитела, которые находятся в сыворотке, соединяются со специфическим антигеном. После этот комплекс можно отдельно выделить.

Пассивная иммунизация может быть естественной. Т.е. аналогичный процесс переноса готовых антител существует в природе. Например, перенос антител матери к ребенку через плаценту и материнское молоко. В частности, IgG со стороны кровотока матери прикрепляется к константным участкам рецепторного белка, после чего это уходит внутрь клетки и выделяется уже со стороны кровотока ребенка.

Потом это может идти в отношении кишечника и **молозива** - первичного варианта молока, который выделяется в самом начале кормления, который имеет желто-оранжевый цвет и очень густое. Эта жидкость имеет огромное количество иммуноглобулинов.

Кормление грудью не только помогает иммунной системе, но и влияет на работу кишечника и даже мозга ребенка. Это важный регуляторный фактор. Поэтому кормить ребенка грудью до 6-8 месяцев крайне полезно для формирующегося организма ребенка.

### **Растительные вакцины**

Одна из последних идей – модификация растений, чтобы они смогли помогать вакцинации. Можно создать морковь, в которой были бы антигены какого-нибудь опасного возбудителя.

**КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК,  
КОТОРЫЙ ВВЕДЕН В РОССИИ С ЯНВАРЯ 2002 г.  
ПРИКАЗОМ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Календарь профилактических прививок**

Возраст	Наименование прививки
12 часов	Первая вакцинация против гепатита В
3—7 день	Вакцинация против туберкулеза
1 месяц	Вторая вакцинация против гепатита В
3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Гемофильная инфекция*
4,5 месяца	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Гемофильная инфекция*
6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Гемофильная инфекция*. Третья вакцинация против гепатита В
12 месяцев	Вакцинация против кори, эпид. паротита, краснухи
18 месяцев	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Гемофильная инфекция*
20 месяцев	Вторая ревакцинация против полиомиелита
6 лет	Вторая вакцинация против кори, эпид. паротита, краснухи
7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Первая ревакцинация против туберкулеза (при отрицательной реакции Манту)
13 лет	Вакцинация против гепатита В (ранее не привитым по схеме 0—1—6 месяцев). Вакцинация против краснухи (девочкам, ранее не привитым или получившим только одну прививку)
14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии и столбняка. Ревакцинация против туберкулеза (при отрицательной реакции Манту). Третья ревакцинация против полиомиелита
Взрослые	Ревакцинация против дифтерии и столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

**Иммунологическая недостаточность (первичная и вторичная)**

Первичная определяется генетическими факторами, вторичная – травмы, болезни, заражение ВИЧ инфекцией и СПИД.

**Типы первичной иммунологической недостаточности:**

- В-клеточная – самый распространенный (около 70%)
- Т-клеточная – 10%
- Фагоцитарная – 1:2000/3000
- Система комплемента 1:1500/3000

Суммарная частота серьезных случаев первичной иммунологической недостаточности 1:300/400

**Большинство основных – комбинированные варианты**

**Виды первичной В-клеточной недостаточности:**

- Недостаточность IgA – самый частотный, но относительно мягкий вариант
- Секреторная форма, димер. Не связано с полом. Недостаточность чаще всего связана с дефицитом трансформирующего фактора роста бета.
- Недостаточность IgG
- Недостаточность IgM
- X-сцепленная агаммаглобулинемия (проблема с продуцированием гамма-глобулинов)

**Виды т-клеточной недостаточности**

- Тяжелый комбинированный иммунодефицит
- Дефицит аденозиндезаминазы
- Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы
- Недостаточность МНС-антигенов класса II
- Синдром Ди Джорджи
- Наследственная атаксия-телеангиэктазия
- Синдром Вискотта-Олдрича

**Причины т-клеточной недостаточности:** полное отсутствие лимфоцитов до недостаточность МНС-антигенов и ферментные дефекты

Количественные и качественные дефекты фагоцитов 1:2000-3000

**Лечение иммунодефицитов**

- Профилактика (ангионевратический отек – нужно быть аккуратнее)
- Пересадка клеток красного костного мозга – важна совместимость комплекса гистосовместимости донора и реципиента
- Переливание иммуноглобулинов, нейтрофилов
- Терапия цитокинами
- Генная терапия

**Вторичные иммунодефициты**

- Приобретенные (прежде всего, это ВИЧ)
- Индуцированные – в связи с питанием и инфекциями

Место посадки для ВИЧ – **CD4 белок** (характерный для т-хелперов). Дальше вирус проникает внутрь лимфоцитов, повреждает их, заражает клетки. Он приносит

фермент – РНК ВИЧ продуцирует ДНК, которое встраивается в ДНК хозяина. Далее производится вирусная РНК.

ВИЧ мутирует быстро, он заражает именно клетки иммунной системы, а еще он внедряется в ДНК.

### Клиническое течение ВИЧ-инфекции

Первичное заражение ВИЧ похоже на грипп, потом вирус ныряет в клетки, размножается, уменьшая количество т-лимфоцитов. Размножается он медленно. Иммунная система все хуже работает. Иммунная система больше не удерживает вирус. С этого момента человек чаще болеет, увеличивается риск развития онкологии.

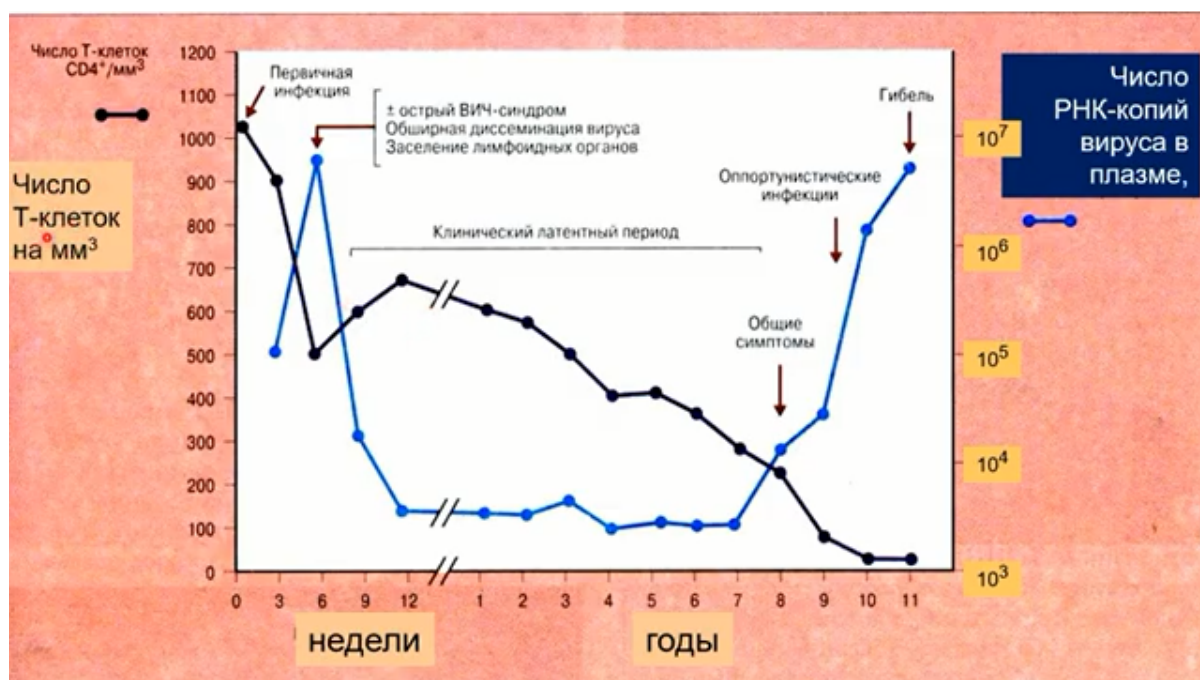


Рис.4.2 Клиническое течение ВИЧ-инфекции.

Чем лечат – блокаторы обратной транскриптазы, блокаторы интегразы (фермент, обеспечивающий встраиваемость вирусной ДНК) и т.д.



### Антген-неспецифическая иммунотерапия

Антиген-неспецифическая иммунотерапия		
Источник получения препарата		Примечания
Микробный	Фильтраты бактериальных культур	Применялись Коули (1909) для лечения опухолей
	БЦЖ	Проявляет некоторую противоопухолевую активность
Цитокины	ИФ $\alpha$	Эффективен при хронических инфекциях: гепатите В, гепатите С опоясывающем лишае, вирусных бородавках; действует профилактически против простуды (а также некоторых опухолей)
	ИФ $\gamma$	Эффективен в некоторых случаях хронического гранулематоза, лепроматозной проказы и лейшманиоза (кожного)
	ИЛ-2	Эффективен при лейшманиозе (кожная форма)

Рис. 4.3 Источники антиген-неспецифической иммунотерапии

Часто снижение эффективности работы иммунитета связано с МНС.

Например, МНС плохо презентует антигены гриппа. Тогда формирование соответствующий антител будет идти хуже. Это касается и введения вакцин – тогда МНС 2 типа.

Или МНС слишком активно презентует антиген. Тогда антитела в избыточном количестве вырабатываются, особенно если антигенов мало, то это приводит к аллергической реакции.

## Лекция 5. Аллергии. Гиперчувствительность 1-4 типов

**Гиперчувствительность** (термин появился в 19 веке) – чрезмерное или неадекватное проявления реакций приобретенного иммунитета. Реакции гиперчувствительности – чаще симптомы. Они сопровождают заболевания.

Реакции гиперчувствительности делят на 4 типа:

- I – III типы связаны с продуцированием неправильных антител.
- IV тип связан с т-клетками (т-хелперами) и макрофагами. С продукцией антител напрямую не связан.

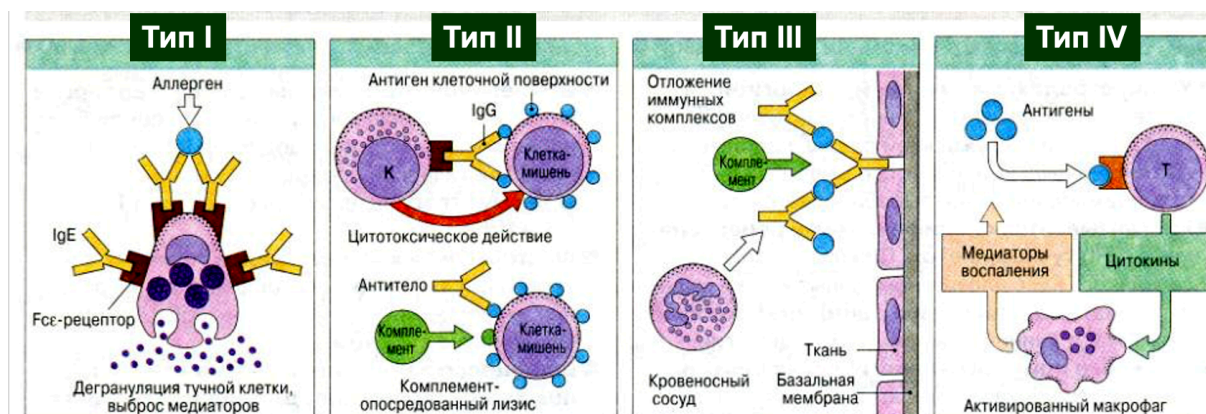


Рис. 5.1 Схемы процесса аллергической реакции по 4 типам

Наиболее известный вариант – **гиперчувствительность 1 типа**. Термин «аллергия» используется для этого варианта. Связан данный тип с продуцированием IgE. В-лимфоциты в условиях определенных цитокиновых сигналов, при большом поступлении антигена, продуцирует не просто антитела, а именно IgE в очень большом количестве. IgE присоединяются к специфическим белкам-рецепторам на поверхности тучных клеток. При появлении антигена, на который настроен IgE, запускается очень мощная воспалительная реакция. Такой антиген и называют **аллергеном**. Особенно эта ситуация неприятна, если антиген сугубо безобиден – например, пыльца растений.

**Гиперчувствительность 2 типа** чаще всего связан с ситуацией, когда антитела возникают к собственным клеткам организма. Или ситуация, когда переливается не та группа крови, в силу чего возникает атака на чужеродные эритроциты.

**Гиперчувствительность 3 типа** связан с накоплением иммунных комплексов. Т.е. если достаточно много антигена регулярно проникает в организм, то антитела, прежде всего IgG, формируют связь с этими антигенами, возникают комплексы, которые могут откладываться на эпителии сосудов. На хвостики антител реагируют те же фагоциты, в следствие чего возникает воспалительная реакция.

**Гиперчувствительность 4 типа** запускается в основном т-хелперами, которые, благодаря антиген презентующим клеткам настроились на чужеродную молекулу или комплекс этой молекулы с собственными белками организма. В итоге активации

соответствующего клона лимфоцитов, продуцируются цитокины, которые формируют воспалительный очаг, например, с избыточной активностью макрофагов.

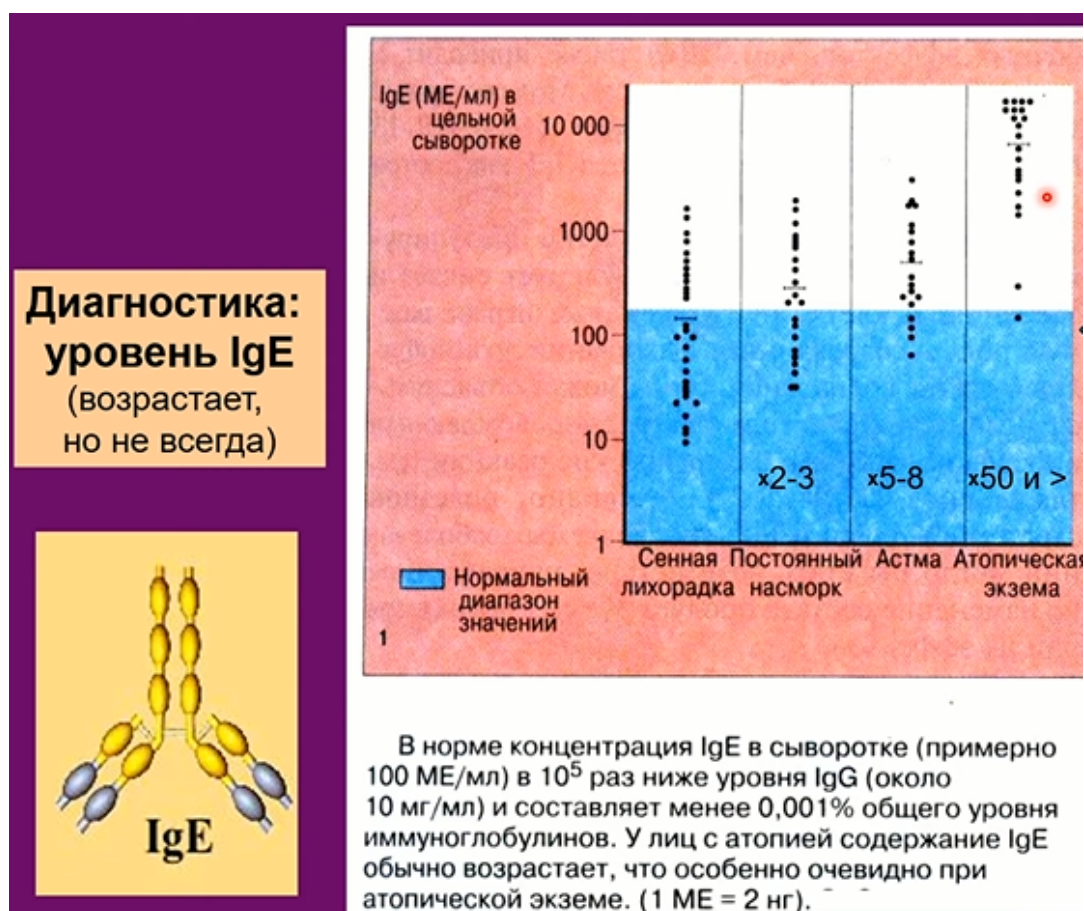


Рис. 5.2 График концентрации иммуноглобулина E в контексте аллергии

### Гиперчувствительность 1 типа. Аллергия

Система IgE в эволюции возникла для борьбы с гельминтами, т.е. паразитическими червями. IgE порой обеспечивают реакцию на безобидные антигены, т.е. работают там, где это не нужно, т.е. любая чужеродная молекула может восприниматься как антиген.

**Самые распространенные антигены:** цветочная пыльца, экскременты клещей домашней пыли (аллергия на пыль), перхоть животных, плесень, табачный дым.

Воспалительные реакции возникают именно в той зоне, куда проник антиген.

*Ворота проникновения антигена:* слизистая носа, роговица, пищеварительный тракт, дыхательная система (астматическая реакция), кожа (экземы и тд).

### Тучные клетки.

Аллергические реакции запускаются тучными клетками. Это клетки, которые происходят из красного костного мозга. Они усиливают воспалительные реакции.

Выброс (экзоцитоз) содержимого пузырьков-везикул запускает активацию IgE. IgE очень аккуратно инсталлированы на мембране тучных клеток. Константный участок антитела соединяется с Fc – рецептором. Дальше этот рецептор, при появлении антигена, способен запускать дегрануляцию тучной клетки – содержимое пузырьков тучной клетки выбрасывается в межклеточное пространство – а это медиаторы воспаления. Один из самых известных медиаторов воспаления – **гистамин**.

Гистамин приводит к отекам, покраснениям. Однако также он обеспечивает выход фагоцитов из кровотока в очаг воспаления.

Гистамин, серотонин и другие медиаторы воспаления приводят к тому, что кровеносные сосуды становятся более проницаемы, т.е. клетки эндотелия сокращаются.

Тромбоциты пытаются заблокировать травмы сосудов.

Казалось бы, именно концентрация IgE в крови должна быть симптомом аллергии. Этот показатель работает не точно, только в ярких случаях проявления аллергии. За конкретный вариант аллергии будет отвечать отдельный клон IgE. Поэтому порой надежнее проверить конкретных клонов. Например, в случае тяжелых проявлений аллергии концентрация IgE повышена на два порядка.

Важно идентифицировать свой аллерген.

Существуют специальные аллергические пробы: в кожу вносится небольшое количество антигена. После будет видно, на какой из антигенов идет наиболее яркая реакция, смотрят это соотнося со шкалой концентрации (см. на картинке)

В легких вариантах можно просто избегать фактор, вызывающий аллергию. Если случай тяжелый, нужны лекарственные препараты.

### **Откуда берется аллергия?**

Аллергический прорыв. Для того чтобы не просто сформировались антитела к антигену, а сформировались именно IgE, в высокой концентрации, антиген должен попасть в большом количестве на фоне определенных факторов.

Например, от переедания. Аллергия легко возникает на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей. Аллергия также возникает на фоне определенных воздействий. Например, фактором риска может быть органический растворитель.

Ситуация: мы красим забор рядом с березой. Из-за того, что мы вдыхаем пары растворителя, стенки дыхательных путей разрыхляются, на фоне этого мы надышались пылью березы. Результат – у нас аллергия на пыльцу.

Тополиный пух и частицы дизельных выхлопов – это субстанции, обладающие большой поверхностью. На частичках тополиного пуха или диз.выхлопов, могут абсорбироваться антигены, они будут воздействовать на иммунную систему и

провоцировать ее активность. Т.е., если мы постоянно дышим выхлопами, факт аллергии становится более вероятным.

Помимо внешних факторов есть факторы генетические.

Еще в 19 веке была придумана методика статистического сравнения встречаемости того или иного события у дизиготных и монозиготных близнецов. У дизиготных в среднем сходство 50%, у монозиготных – 100%. Сравнивая их, можно высчитать коэффициент наследуемости.

В нашем случае мы рассматриваем близнецов, смотрим на первого, того, кто раньше родился, - у него аллергия. С какой вероятностью у второго тоже аллергия? Это совпадение называется конкордантностью. У монозиготных -57%, у дизиготных – 37%.

**Формула показателя наследуемости Хольценгера:** разница конкордантности монозиготных минус дизиготных, поделенная на 100% минус конкордантность дизиготных.

Наследуемость аллергий – 30%.

В среднем по популяции вероятность возникновения атопической (серьезной, ярко выраженной) аллергии – 15%. Если же у кого-то из родителей есть симптоматика, то аллергия у ребенка проявится с вероятностью в 30%, если же оба родителя страдают аллергией, то ребенок будет страдать ею с вероятностью в 50%.

Возникновение (IgE в норме) – реакция, позволяющая бороться с регулярным, активным потоком антигенов, который характерен, например, для ситуации паразитарного заболевания.

T-хелперы 1 типа активируют макрофаги с помощью интерферона-гамма. T-хелперы активируют В-клетки с помощью ИЛ-4. При этом, когда появляется антиген, иммунитет пытается бороться максимально легким путем. Тем самым легче активируются т-хелперы 1 типа, дальше макрофаги усиливают свою реакцию на те антитела, которые уже есть в арсенале организма. При этом макрофаги подтормаживают активность т-хелперов 2 типа с помощью того же интерферона-гамма.

Но если проблема не решается, то концентрация антигена нарастает. Происходит переключение, выигрывают т-хелперы 2 типа. С помощью ИЛ-12 они подтормаживают работу т-хелперов 1 типа, а также запускают активацию новых клонов В-лимфоцитов. Эти В-лимфоциты начинают продуцировать IgM и IgG. Если и это не помогает, тут начинается рост концентрации IgE, что произошло из-за воздействия ИЛ-13. IgE позволяют особенно мощно активировать фагоциты, особенно эозинофилы.

IgE налипают на тучную клетку, она реагирует на антиген, запускается дегрануляция, медиаторы воспаления же вызывают сильное воспаление.

Сам момент дегрануляции очень важен. Если мы помешаем выбросу медиаторов, мы снизим выраженность аллергической реакции. Есть препараты, которые способны остановить дегрануляцию – **кромогликатy**. Также важен сам факт присоединения антигена к IgE очень интересен. Для активации тучной клетки антиген должен присоединиться одновременно к двум антителам – **дивалентный антиген**.

### **Fc-рецептор и механизм дегрануляции ТК**

Процесс: два Fc-рецептора, два IgE, совместная активация **тирозинкиназ** (промежуточных ферментов, которые передают сигнал внутри цитоплазмы. В итоге с помощью **фосфолипазы С** возникает вторичный посредник **инозитол трифосфат** и он приводит к тому, что из эндоплазматических депо выводится в цитоплазму кальций, который запускает процесс дегрануляции.

### **Что внутри везикул?**

Гистомин, интерлейкины (ИЛ-8), ферменты, простагландины и т.д.

Тучные клетки также чувствительны к C3a и C5a фрагментам системы комплемента. C3a и C5a могут негативно сказываться на состоянии организма.

В случае избыточной аллергической реакции наша задача – заблокировать воспалительный процесс.

### **Существует стандартный набор препаратов:**

- антигистаминные (мешающие дегрануляции)
- кортикостероиды (подавляют работу иммунной системы)

Если мы рассматриваем аллергическую реакцию, которая начинается в бронхах, мы видим что реакция имеет две фазы: быструю и медленную. Быстрая сопровождается спазмом бронхов в пределах 10-20 минут, потом к нему присоединяется отек, когда просвет бронхов сужается на несколько часов. Если мы пытаемся подавить эту реакцию с помощью тех же кортикостероидов, остается быстрая фаза. С помощью антигистаминных, мы можем и убрать.

**Кромогликатy** – блокируют кальцевые каналы в тучных клетках, следовательно, нет медиаторов, нет и аллергической реакции.

Однако принимать подобные препараты, как кортикостероиды, тотального действия не рекомендуется без веских причин, так как они сильно влияют на организм, после них формируется много побочных эффектов.

### **Десенсибилизирующая терапия**

Десенсибилизирующая терапия заключается в многократном введении аллергена в возрастающих дозах. В этом случается повышается концентрация IgG и уменьшается концентрация IgE. Также есть терапия – антитела к IgE.

**Гистамин** – медиатор воспалений и нейромедиатор нашего мозга.

### Три типа рецепторов, реагирующих на гистамин:

- H1 рецепторы (много в ЦНС)
- H2 – активируют секрецию желудка
- H3 – только в Центральной нервной системе

Препараты, блокирующие H1 рецептор – среди них димедрол, супрастин.

Они быстро проходят в мозг, отчего возникают вялость и сонливость.

Хуже проникают в мозг Цитрин и кларитин, поэтому таких влияний на мозг почти нет.

### Нестероидные противовоспалительные средства

Важную роль в формировании воспалительной реакции играют **простагландины и тромбоксаны**.

Эти вещества возникают из фосфолипидов клеточных мембран. Т.е. в тот момент, когда идет повреждение, арахидоновая кислота предшествует всем этим соединениям.

Главные ферменты, которые реализуют синтез простагландинов: **циклоксигеназы**. Следовательно, ингибиторы циклоксигеназ одни из важных препаратов против воспалительных реакций. Это аспирин, ибупрофен и т.д. – нестероидные противовоспалительные средства.

Кортикостероиды также вмешиваются в синтез простагландинов на более ранней стадии. **Арахидоновая кислота**, из которой, собственно, и получаются простагландины, возникает из фосфолипидов мембран, здесь работает фермент фосфолипаза А-2. Именно этот фермент ингибируют кортикостероиды.

**Арахидоновая кислота** является стандартным наполнением клеточных мембран. Циклоксигеназы формируют простагландины. Простагландины – сигнальные функции.

**Глюкокортикоиды** влияют абсолютно на все: они тормозят деление В-лимфоцитов, они влияют на продукцию антител, они тормозят работу тучных клеток.

**Кромогликаты**, ингибиторы гистаминовых рецепторов – влияют на отдельные этапы формирования гиперчувствительности.

Блокаторы **циклоксигеназ**.

В нашем организме работают несколько форматов циклоксигеназ. Те блокаторы, которые продаются в аптеках, вроде ибупрофена - это не избирательные ингибиторы. В следствии, обнаруживается неоднозначный спектр побочных эффектов. Например, они могут негативно влиять на работу ЖКТ.

Поэтому существует целый класс избирательных ингибиторов циклоксигеназ 2 типа. Циклоксигеназа 2 типа избирательно формируется в очаге воспаления, и если мы будем влиять только на нее, то побочных эффектов будет меньше. Такие препараты активно продвигаются в фармакологии, правда они на порядок дороже, чем не выборочные ингибиторы.

### **Гиперчувствительность 2-4 типов**

#### **Гиперчувствительность 2 типа:**

Суть такой гиперчувствительности – в таком случае вырабатываются антитела к антигену, который находится на поверхности собственных клеток организма. Подобного рода проблема характерна для аутоиммунных заболеваний. Также реакция может быть на чужой антиген, если, например, это трансплантация или переливание крови.

#### **Атака фагоцитом клетки-мишени**

Фагоцит здесь действует как т-киллер, который нависает над клеткой-мишенью и поражает ее химическими факторами. Если фагоцит не способен целиком проглотить мишень, он начинает выбрасывать активные молекулы: активные формы кислорода, перекись водорода, а также целый ряд ферментов. Реакция же фагоцита формируется благодаря FC-рецепторам (те, которые реагируют на хвостик антитела), а также C3 рецепторы, которые реагируют на C3b компонент системы комплемента. C3a работает как анафилоксин, а C3b – основа литического комплекса.

#### **Неправильное переливание крови**

Группы крови определяются теми олигосахаридами, которые располагаются на поверхности эритроцитов. У эритроцитов на поверхности существуют короткие углеводные цепочки. Например, цепочка состоящая из N-ацетил-галактозы, галактозы и фукозы. Эти три углевода формируют цепочку, которая пока не обладает антигенными свойствами. Если же к этой цепочке добавится дополнительная N-ацетил-галактоза или доп. галактоза, то такие олигосахариды воспринимаются иммунной системой и являются антигеном.

Вариант с N-ацетил-галактозой – аллерген А, вариант с галактозой – аллерген В. Если и то, и другое – вариант АВ. Если же это вариант из трех олигосахаридов, то это аллерген 0. А, В, АВ и 0 – четыре группы крови. Если у нас 0 группа крови, она же 1-я, то наши эритроциты вообще не обладают антигенными свойствами. Если 2 группа крови, - вариант с N-ацетил-галактозой, если вторая – галактоза, если вариант АВ - 4 группа крови.

Подобные антигены способна вбрасывать микрофлора кишечника. Получается, если на эритроцитах есть антиген (аллерген) А, то антиген А становится для нас родным. При негативной селекции соответствующие В-лимфоциты подвергаются апоптозу.



А антиген В станет чужим. Он проникает из микрофлоры кишечника. После чего возникают антитела к В. Если вторая группа крови – есть только анти-В, если третья – анти-А.

Таким образом, эритроциты первой группы можно переливать кому угодно, а 4 группа – универсальный реципиент.

Кроме групп крови, в которых анти-А и анти-В обусловлены IgM (которые не проходят через плаценту, поэтому конфликт по основной группе крови не характерен для беременности, есть история с резус-фактором.

**Резус-фактор** – важная проблема конфликта матери и эмбриона. История с резус-фактором сложнее. Основные группы крови – это олигосахариды на поверхности эритроцитов. Резус-фактор – характерный для эритроцитов белок.

По этому фактору люди делятся на резус-отрицательных и резус-положительных. Если мама резус-положительная, то резус-фактор для нее родной, нет соответствующих В-лимфоцитов, - тогда каким будет ребенок не играет роли.

Проблема несовместимости: когда мама – резус-отрицательная, а ребенок резус-положительный. Это возможно тогда, когда отец резус-положительный. Тогда ребенок окажется гетеро-зиготой, то есть у него будет r<sup>+</sup> от мамы и r<sup>-</sup> от матери.

В момент родов есть риск, что немного крови ребенка попадет в кровоток матери. Тогда r<sup>+</sup> ребенка сыграет как антиген, воздействующий на иммунную систему матери. Тогда у резус- матери возникнут антитела к резус-факторам. Они чаще всего имеют форму мономерную, IgG. А IgG способны проникать через плаценту. И если у матери сформировались антитела, если при второй беременности ребенок опять резус<sup>+</sup>, тогда возможна атака. Тогда у второго ребенка может возникнуть гемолитическая болезнь новорожденных, так как его эритроциты повреждены. Это ухудшает развитие плода, может привести даже к выкидышам, гибели рожденного ребенка.

Чтобы это решить, ввели резус-профилактику. Тот момент, когда мама рождает резус<sup>+</sup> ребенка, ей в кровь вводят антитела к резус-фактору, т.е. сыворотка, которая способна заблокировать резусные антигены. Возникнут иммунные комплексы, но резус-фактор не дотянется до т-хелперов. Собственные антитела не сформируются, а старые, введенные в формате сыворотки, разрушатся.

За резус- матерью, беременной резус<sup>+</sup> малышом, должен быть дополнительный контроль, так как резус-конфликт может возникнуть и при первой беременности, если, например, повредилась плацента.

### **Хронический прием лекарственных препаратов**

Если долго вводится лекарственный препарат, к нему могут возникнуть антитела либо к самому препарату, либо к комплексу препарата с внутриклеточными белками по типу **альбумина** – главным белком плазмы. Если антитела все таки

сформировались, они могут присоединяться к тем молекулам лекарственного препарата, которые сидят на поверхности клеток. Антитела присоединяются, по ним работает система комплемента или фагоциты. Чаще всего это бывает с гормональными или психотропными, которые принимаются долгие годы. Если появляются симптомы гиперчувствительности, нужно менять препарат.

Есть другой вариант, когда активируются т-хелперы. Эти т-хелперы способны образовывать такое воспалительное цитокиновое окружение, которое может, например, повышать вероятность аутоиммунных заболеваний.

Когда возникают антитела к рецепторам ацетил-холина в наших нервно-мышечных синапсах. В норме, любое мышечное сокращение связано с секрецией нейромедиатора **ацетил-холина**. На поверхности мышечной клетки находятся белки-рецепторы, точнее, никотиновые рецепторы к ацетил-холину, и если по этим рецепторам работают антитела, то они ингибируют эти рецепторы, ацетил-холин не может передавать сигнал, в итоге возникает **миастения** – мышечная слабость.

Такие проблемы могут возникать, например, из-за молекулярной мимикрии. Т.е. эффект того, что некоторые антигены инфекционных агентов похожи на наши собственные белки.

### Гиперчувствительность 3 типа

Такая гиперчувствительность обусловлена отложением иммунных комплексов. Это предполагает постоянное проникновение антигенов в организм. Т.е. есть источник антигенов, антигены постоянно попадают в кровоток. По ним работают антитела, в следствие возникают иммунные комплексы. Если их очень много, то они садятся на эндотелий сосудов, по хвостикам антител работают фагоциты,- возникают воспалительные процессы.

В норме с иммунными комплексами справляется печень. Если их разумное количество, организм успевает с ними бороться, разрушать их. Например, существует постоянный источник инфекции. Ангина в миндалинах, как вариант. Эти антигены постоянно попадают в кровоток, возникает воспаление, формируется гиперчувствительность 3 типа.

Аутоиммунные заболевания. Например, системная красная волчанка идет по пути отложения критического количества иммунных комплексов, или антиген попадает через дыхательные пути. Например, мы работаем на молокозаводе. Тогда белки, связанные с молоком, такие как казеины, могут стать источником постоянного антигенного давления. В следствие возникнут антитела, вероятность отложения ИК крайне высока.

Для гиперчувствительности 3 типа характерна специфическая ситуация – агрегация тромбоцитов (слипание тромбоцитов) там, где пошел воспалительный процесс.

Зоны риска: почки, мелкие артерии.

### **Борьба с комплексом «антиген-антитело».**

После того, как такой комплекс образовался, он прикрепляется к рецепторам эритроцитов, эритроциты доносят это до печени. В печени есть специальный фермент (Фактор 1), который запускает «отщипление» иммунного комплекса от эритроцита, после чего иммунный комплекс поглощается макрофагами печени.

### **Критическая концентрация иммунных комплексов**

Цитокиное окружение провоцирует истончение стенок эндотелия. Дальше по просветам идет фильтрация плазмы крови, риск застревания здесь иммунных комплексов крайне велик. Идет фагоцитарная атака, образуются микротромбы.

При гиперчувствительности 3 типа используется как вариант диагностики. Например, причина гиперчувствительности – постоянно вдыхаемый антиген. Чтобы понять, предрасположен ли человек к такому типу гиперчувствительности, используют **реакцию Артюса** – вводится небольшое количество антигена, если же идет аллергизация, возникают иммунные комплексы. В результате инъекции через 5-12 часов возникает обширное воспаление.

Гиперчувствительность по 3 типу может возникнуть, если человека регулярно кусают насекомые, например, пчелы или комары.

### **Гиперчувствительность 4 типа**

Аллергия, связанная с активацией т-хелперов. Активированные т-хелперы формируют агрессивное цитокиное окружение, что провоцирует воспалительную реакцию.

#### **Типы аллергии по 4 типу:**

- Контактная аллергия (например, от украшений с никелем). Никель, соединяясь с клетками нашего организма, может активировать т-хелпера
- Туберкулиновая проба – проверка чувствительности организма к туберкулезу
- Гранулематоз. Когда к какому-то возбудителю не формируются антитела, на уровне образования гранулемы и на уровне активации т-хелперов и трансформации макрофагов, организм пытается справиться.

Развитие аллергии по 4 типу может длиться несколько дней – самая медленная реакция.

Для формирования гиперчувствительности по 4 типу нужно, чтобы АПК дотянулись до лимфатических узлов и активировали те т-хелперы, чьи рецепторы настроены на тот или иной антиген. Парадоксально, что некоторые совсем маленькие элементы могут выступать в качестве антигена. Например, атом никеля. Может, если

он присоединиться к белку-носителю, тогда реакция идет на этот комплекс. Такую чужеродную молекулы называют **гаптен**. Гаптен + собственный белок = антиген.

Выделяются цитокины, например, интерферон-гамма. Начинается воспаление. Если не убрать провоцирующий реакцию предмет, например, браслет, может случиться некроз.

### **Туберкулиновая проба.**

Используется **туберкулин** – смесь антигенов возбудителей туберкулеза. Введение туберкулина в кожу – проба Манту, - показывает умеренную иммунную реакцию. Если реакции нет – нет иммунитета, не настроились т-клетки. Если слишком яркая – значит, в организме идет инфекционный процесс.

### **Гранулематозная форма чувствительности**

Когда есть постоянный источник антигена – например, личинка паразита, формируется хронический воспалительный очаг, в котором активны т-хелперы 1 типа. В воспалительном окружении начинается трансформация макрофагов. Они сливаются вместе, образуя многоядерные эпителиоидные клетки, амeboобразные, которые пытаются создать саркофаг вокруг очага воспаления. Выстраивается гранулема. Это характерно для туберкулеза, проказы.

## Лекция 6. Аутоиммунитет и онкология

Аутоиммунные реакции встречаются довольно часто: у каждого 20-го человека, особенно с возрастом, появляются аутоиммунные заболевания.

Пример аутоиммунного заболевания:

**Тиреонит Хасимото.** Есть варианты врожденные, которые наблюдаются у каждого 200-го ребенка. С возрастом аутоиммунная атака щитовидной железы становится вероятнее. До 10% женщин старше 60 лет обладают таким заболеванием.

В результате данного заболевания разрушается щитовидная железа, она меняет свою структуру, ее функционирование ухудшается. В том числе, перестает продуцироваться тироксин – гормон, который влияет на все. Его задача – следить за обменом веществ и за энергообменом. Если этого гормона нет, человек становится вялым и депрессивным.

Чаще всего подобные аутоиммунные заболевания возникают у женщин, так как эстроген (женский гормон), его высокая концентрация, способны усиливать воспалительные и аутоиммунные реакции.

Иммунная система может «озлобиться» не только на собственные белки организма, но и на ДНК. Например, СКВ – Системная красная волчанка – заболевание, при котором синтезируются антитела к молекулам ДНК.

### Классификация аутоиммунных заболеваний

- **органоспецифические** – антитела возникают к характерным определенному типу клеток белковым молекулам, ферментам. Порой это случается к информационным молекулам, например, выполняющим гормональную функцию. В ходе негативной селекции, и В, и Т-лимфоцитам презентируют все аутоантигены. Получается, что в рамках этого процесса демонстрируются не все специфические белковые молекулы или же презентируются, но в недостаточной концентрации. В зону риска, таким образом, в основном попадают органы, занимающиеся секрецией.
- **органонеспецифические** – атака таких молекул, которые очень широко распространены в организме. Например, белки, характерные для соединительной ткани или покровной ткани. Или же реакция на ДНК, что является наиболее страшным вариантом. Провокация подобной аутоиммунной реакции – обширная травма или же обширное хирургическое вмешательство.

В каждом аутоиммунном заболевании проявляются признаки гиперчувствительности. **Органонеспецифические** – им характерны симптомы гиперчувствительности 3 типа.

Для органоспецифических заболеваний характерна гиперчувствительность по 2 типу или по 4 типу. По 2 типу – когда антитела напрямую присоединяются к клетке щитовидки, идет атака клетки (поражается щитовидка). 4 тип – в качестве главного злодея – т-хелперы.

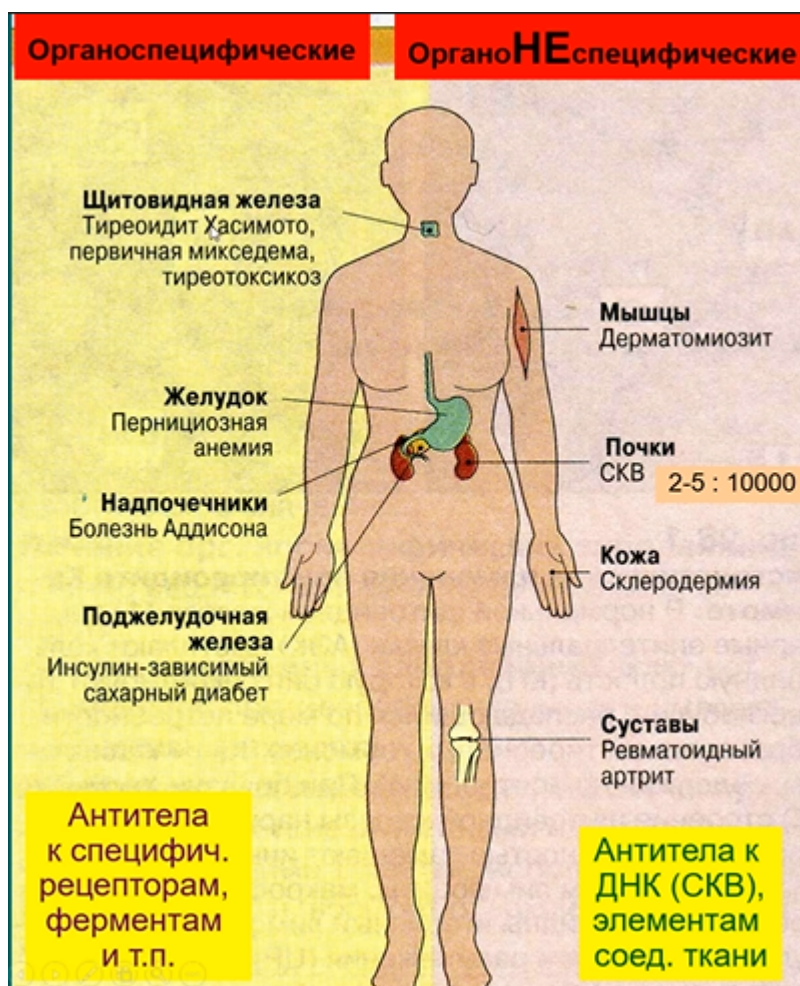


Рис. 6.1 Виды органоспецифических и неорганоспецифических заболеваний.  
Схематическое изображение органов, поражаемых болезнями

**Болезнь Аддисона** – органоспецифическое заболевание. Для него наиболее характерна атака коры надпочечников, в итоге гормоны надпочечников вырабатываются в недостаточном количестве, которые в том числе регулируют минеральный обмен в почках.

**Синдром Шёгрена** – поражение роговицы. Недостаточно активная работа слезных желез. В итоге мы имеем конъюнктивит и прочие проблемы. В рамках этого аутоиммунного заболевания идет атака на эпителиальные клетки в железах.

**Системная склеродермия** – идет атака соединительной ткани. Поражается кожный покров, поражаются сосуды, внутренние органы. Этим заболеванием женщины

болеют в 3 раза чаще, чем мужчины. Малоподвижность и постоянное воспаление как итог.

**Базедова болезнь** – заболевание щитовидной железы. Идет гиперактивация щитовидки. Происходит это из-за того, что возникают антитела к рецепторам тиреотропного гормона. Они способны работать как сам тиреотропный гормон. Т.е., присоединяясь к нему, они его активируют, в результате чего гормона становится избыточно много. Человек худеет, становится гиперактивным, нервическим. В патологическом случае – неврозы, проблемы со сном, гиперактивация работы сердечно-сосудистой системы, постоянно хочется есть. Чтобы решить эту проблему, разрушают или удаляют часть щитовидки.

**Пернициозная анемия** – конечный симптом данной болезни – нарушение синтеза эритроцитов и крайне тяжелая анемия.

Чтобы эффективно образовывались эритроциты, в частности, синтезировался гем внутри гемоглобина, - для этого нужен витамин В-12. Но этот витамин плохо всасывается в ЖКТ. Для этого нужно, чтобы в желудке секретировался специальный белок, который называется внутренний фактор Кастла. Возникает комплекс витамина В-12 и этого белка, который уже всасывается в кишечнике и потом уже может помогать образованию эритроцитов. Если же возникают антитела к внутреннему фактору Кастла, они мешают пути витамина В-12 в организме. Возникает анемия.

#### **Классификация аутоиммунных заболеваний в зависимости от генеза:**

- первичные аутоиммунные заболевания – аутоиммунные заболевания, связанные с наследственной предрасположенностью.
- вторичные – патологии. Например, на фоне приема лекарственных препаратов или инфаркта. Острая форма, когда критическое влияние на органы.
- заболевания, возникающие на фоне медленной вирусной инфекции. Например, герпес, который может существовать в организме пожизненно. Самое распространенное – рассеянный склероз.
- генетические дефекты системы комплемента.
- смешанные формы.

Хоть аутоиммунные заболевания довольно таки редки, каждый прожитый год увеличивает риск их возникновения. У старшего поколения такие заболевания развиваются намного чаще. Причина – срыв толерантности иммунной системы к собственным клеткам организма.

## Срыв толерантности

### Срыв толерантности может произойти:

- на уровне тимуса в процессе негативной селекции (органоспецифический вариант);
- на уровне постстимулических супрессорных процессов (дальнейший контроль за активацией т-лимфоцитов). Например, ослабление роли CTLA-4 – белка, который отслеживает недостаточную активацию т-лимфоцитов. Если она слишком низкая, такие клоны выключают.

Существуют такие аллели МНС, которые повышают возникновение аутоиммунных заболеваний. Например, болезнь Аддисона.

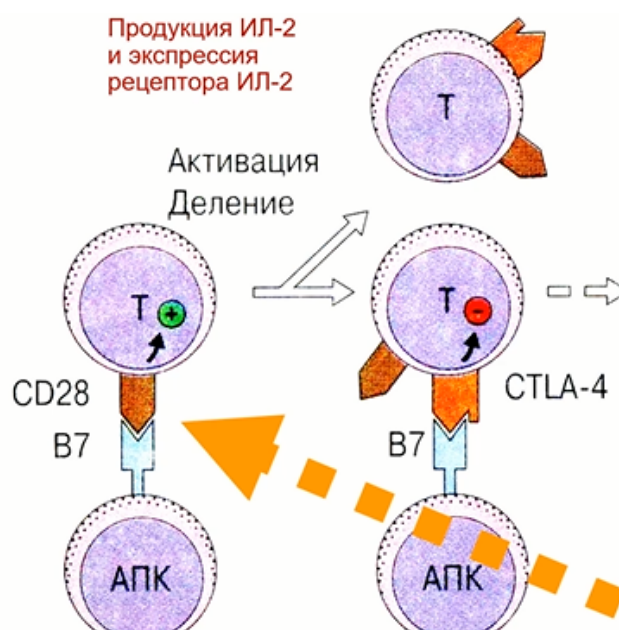


Рис. 6.2 Схема «срыва толерантности»

## Апоптоз

После того, как т-лимфоцит узнал на АПК аутоантиген, запускается образование на АПК фас-лиганда, а на самом лимфоците появляются рецепторы (фас-белки). Их соединение активирует особую группу ферментов – **каспазы**.

Фас-лиганды также отвечают за то, чтобы иммунная система не везде проникала (семенники, яичники, рогавица). Например, период беременности. Иммунная система не должна опознать эмбрион.

## Постстимулическая толерантность

АПК притащила антиген и выставила на МНС 2 типа. Т-хелпер взаимодействует с этим антигеном. Активационный сигнал. В дополнение к нему нужен параллельный



активационный сигнал ко-стимулов. Если сумма сигналов велика, т-хелпер активируется и тд. Если же антиген слабый, реакция сразу не происходит.

Такую проблему и ловит CTLA-4. Он переводит т-хелпер в неактивное состояние надолго.

Исходно CTLA-4 находится в цитоплазме. Через некоторое время, 10 мин после активации, этот белок начинает всплывать на поверхность т-хелпера. CTLA-4 соединяется с В-7. В-7 присутствует на АПК в избытке, часть из них остаются свободными, не соединяются с CD-28. Свободные В-7 и взаимодействуют с CTLA-4. CTLA-4, после соединения с В-7, выдают тормозной сигнал, который, если активация не велика, блокирует активацию и переводит т-хелпер в неактивное состояние.

Если эта система будет плохо работать, тогда будут активироваться избыточные т-хелперы, а это повышает вероятность аутоиммунных заболеваний.

### **В каких случаях может произойти срыв толерантности?**

Если АПК формирует слишком много В-7. Тогда все CD-28 задействованы, т-хелпер получает мощный активирующий сигнал, даже если антиген не очень подходит. Однако, данная система не должна работать и слишком сильно – тогда т-хелперы блокируются ровно тогда, когда это не нужно. Антигена может быть мало, но это уже не аутоантиген, а настоящий антиген.

### **CD4+CD25+ - регуляторные клетки**

Как это работает: возникает клон т-хелперов, размножается. Получившиеся т-хелперы будут помогать лимфоцитам (т-хелперы 2 типа) или макрофагам (т-хелперы 1 типа). Они - CD4+. Некоторые из них обладают дополнительной молекулярной меткой - CD25. Эта метка связана с рецепторами Ил-ов – таких примерно 5%. Такие CD4+ CD25+ - не хелперные клетки, а регуляторные, способные секретировать белок Foxp3, который активно подавляет продуктивность других т-клеток.

### **Когда происходит блокировка?**

Т-лимфоцит и т-регуляторная клетка находятся на одной АПК. Каждый из них работает по МНС-2 типа, получают антигенный сигнал и активируются. Такая параллельная активация в большинстве случаев означает, что т-лимфоцит и т-регуляторная клетка – братья по клону.

### **Молекулярная мимикрия**

Белки бактерии, похожие на белки организма, иммунная система видит плохо. Если же иммунная система все же опознает мимикрировавший белок и активировалась, то дальше т-хелперы могут атаковать вместо чужеродных собственные белки организма. Важную роль в таком сбое играют АПК.

### **Диабет 1 типа**

Хроническое воспаление + много интерферона гамма = островковые клетки поджелудочной железы становятся АПК. Это увеличивает вероятность аутоиммунного заболевания. Хроническое воспаление заставляет обычные клетки становится АПК, что крайне вредно для организма – риск заболеваний повышается.

### **Глюкокортикоиды**

Они сдерживают избыточную активацию иммунной системы. Это факт взаимодействия иммунной и эндокринной систем.

Цитокины, связанные с воспалением – Ил1, Ил6, фактор некроза опухолей, способны активировать паравентрикулярное ядро гипоталамуса, гипоталамус продуцирует кортиколиберин, кортиколиберин влияет на переднюю долю гипофиза, вырабатывается АКТГ, который уже влияет на кору надпочечников.

### **Лечение аутоиммунных заболеваний**

- введение витамина В-12
- использование противовоспалительных агентов – глюкокортикоидов.
- в жестких случаях – использование препаратов, блокирующих ИЛ-2.
- Периодическая очистка плазмы крови
- Современные варианты: использование анти- CD4, анти-МНС2, анти-рецептора ИЛ-2.
- Выделить те клоны, которые отвечают за аутоиммунную патологию, к ним создать антитела. Так можно избежать подавления всей иммунной системы (идеальный вариант, сейчас это тоже возможно, но стоит огромных денег)

### **Онкология**

Раковые клетки можно распознать по ряду атипизмов. Т.е. они существуют не так, как другие клетки.

#### **Атипизм:**

- Раковые клетки постоянно делятся. Они перестают чувствовать соседей.
- Интенсивно синтезируют молекулы. У них слишком сильный энергообмен.
- Меняют состав межклеточной среды
- Меняют форму
- Появление в раковых клетках белков, характерных для эмбрионального периода. По этим клеткам, антигенам, можно и распознать рак. По ним и атакует иммунная система

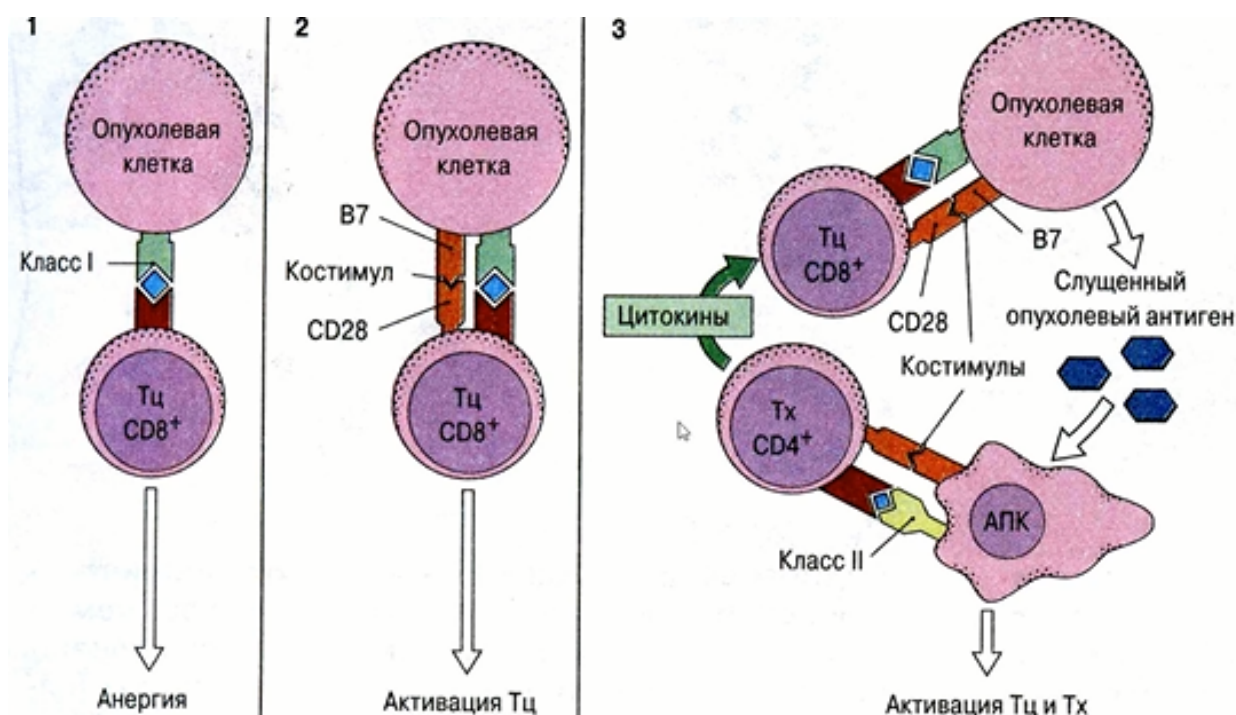


Рис. 6.3 Схема борьбы иммунной системы с опухолевой клеткой

По факту, сам организм может справиться с организмом, если иммунная система активно заработает.

Почему клетка может перейти в такой режим?

- повреждение хромосом и отдельных генов, которые сдерживают деление клеток, управляют их дифференцировкой
- Вирусные инфекции, ДНК-вирусы: Эпштейн-Барр.

Однако то, что клетка перешла в бешенный режим – не гарант опухоли.

Есть причины, которые позволяют раковым клеткам все же соединиться в опухоль:

- **Нарушение иммунологического контроля**
- **Потеря чувствительности к клеточному окружению**
- **Патологический неоангиогенез** – опухоль заставляет сосуды прорасти внутрь себя. Это нужно, чтобы опухоль получала питательные вещества

### Признаки, возникающие на поверхности опухолевой клетки

- возникают куски белков, которых не должно быть. С ними незнакома система негативного отбора, так как белки, характерные для эмбрионального периода, не участвуют в этом процессе.
- появление мутантных антигенов

- утрата молекул, специфических для конкретной ткани
- спец.молекулы, которые мешают иммунной системе

### **Пути защиты опухоли от иммунной системы**

- отсутствие молекул В-7.
- мало молекул МНС1, следовательно, опухолевый антиген не презентуется (в таком случае могут атаковать натуральные киллеры, которые следят за процессом презентации)
- использование фас-лиганд
- использование молекул-ингибиторов т-киллеров
- формирование углеводной защитной оболочки

### **Иммунотерапия опухолей (активная)**

**Неспецифическая** – общая активация

**Специфическая** – настройка иммунной системы на конкретную опухоль.  
Например, взять кусочек опухоли, приготовить из нее вакцину и ввести в организм.

### **Специфическая пассивная иммунология**

Производство моноклональных антител. То есть антитела к конкретному виду антигенов, в нашем случае – к конкретной раковой опухоли. Соответствующий лимфоцит можно соединить с конкретной плазматомой, получится гибридома, которая делает антитела к опухоли. Эти антитела можно обратно вернуть в организм

## Лекция 7. Вирусы. Жизненный цикл и иммунная система

**Вирусы** – неклеточные молекулярные образования. Функции организмов у них проявляются только после захвата клетки.

### Этапы существования вирусов

Сам термин дословно переводиться как яд. Вирусы были открыты в конце 19 века (Дмитрий Ивановский, Мартин Бейеринк – открыли вирус). Весь 19 век – поиск бактерий, описание их, определение их значимости в развитии инфекционных заболеваний, возникают вакцины.

Идея о том, что клетка – универсальный вариант существования живых организмов, становится актуальной. Однако обнаруживается, что существует фактор, который даже меньше этой самой клетки. Те керамические фильтры, которые использовались для того, чтобы убрать из питательного раствора бактерии, не действовали на этот фактор, обитающий в листьях табака. Этот фактор вызывал табачную мозаику (заболевание).

Через это ученые поняли, что клеткой все не ограничивается и существует нечто более мелкое. Этот самый фактор и назвали вирусами. Лишь через 50 лет, с изобретением электронных микроскопов, вирус увидели.

Нобелевская премия 2020 года посвящена гепатиту С. Исследование вирусов стало одним из основополагающих в медицине и физиологии. К любому виду животных, растений и бактерий привязаны видоспецифичные вирусы. И это порядка сотни вариаций. Число живых клеточных организмов умножаем на сто – получаем разнообразие вирусов.

**Вирусы** – самая многочисленная биологическая форма.

**Вирусы** – облигатные (обязательные) паразиты, которые не способны размножаться вне клеток. Пока они находятся вне клеток, они проявляют себя как молекулярные комплексы. Внедряясь в клетку, они захватывают ее систему обмена веществ, пути синтеза белка и нуклеиновых кислот. Происходит этот процесс благодаря тому, что каждый вирус несет в себе генетический материал.

Следовательно, для них работает та же система отбора, которая распространяется на все живые организмы.

### Базовая структура вируса:

Белковая оболочка (капсид), внутри – нуклеиновая кислота (ДНК или РНК).

В состав может входить мембрана, белки под мембраной, придающий доп. свойства вирусу, белки внутри капсида, обеспечивающие жизненный цикл вируса.

Подавляющее число вирусов – видоспецифичные, однако есть такие, которые способны обитать во многих организмах, во многих теплокровных (как пример – вирус гриппа).

### Классификация вирусов по морфологии

- **безоболочечные** – у них только капсид
- **оболочечные** – у них есть мембрана с белками, захваченная у клетки

### Классификация по Балтимору (1975)

(Классификация по генетическому аппарату вируса)

- Группа 1 – вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК (вирусы герпеса). У них самый высокий онкогенный потенциал
- Группа 2 – содержат одноцепочечную ДНК. Для полноценного существования вирус должен сделать себе еще одну цепочку, что и происходит внутри клетки, захваченной вирусом
- Группа 3 – содержат двуцепочечную РНК (ротавирусы).
- Группа 4 – содержат одноцепочечную РНК положительной направленности. Положительная – значит, данная РНК может напрямую взаимодействовать с рибосомой и запускать синтез вирусных белков. К ним относятся коронавирусы.
- Группа 5 – содержат одноцепочечную РНК негативной полярности или двойной. Т.е., чтобы такая РНК начала синтезировать белок, она должна скопироваться. Вирус должен «тащить» за собой фермент, чтобы обеспечить появление позитивной копии.
- Группа 6 – содержат одноцепочечную РНК, которая в рамках жизненного цикла превращается в ДНК. Это ретровирусы, в частности ВИЧ. Они встраиваются в ДНК хозяина, после чего на матрице данной ДНК синтезируются РНК, входящие в состав вирусной частицы, вирусная частица заражает остальные клетки и тд
- Группа 7 – ретроидные вирусы. Напоминают ретровирусы, так как у них тоже есть стадия РНК и стадия ДНК. Ретроидные вирусы распространяются как вирусы с двуцепочечной ДНК, но дальше в их жизненном цикле возникают молекулы РНК, на базе которых синтезируется новая ДНК. Для этого процесса нужен специфичный фермент – обратная транскриптаза, который присутствует у вирусов группы 6 и группы 7

### Строение ВИЧ

Этот вирус обладает мембраной. В мембрану вставлены белки, обеспечивающие прикрепление к клетке и проникновение в нее. В данном случае это гликопротеин gp120 – обеспечивает распознавание клетки-мишени, характерен для т-хелперов. Также

есть белок gp41 – он пробивает мембрану клетки, чтобы вирусная РНК попала в клетку. Вокруг РНК белок – нуклеокапсид. Помимо этих белков есть другие, которые вместе с РНК вбрасываются в клетку. У ВИЧ это интеграна, обратная транскриптаза

### Нуклеиновые кислоты. ДНК и РНК

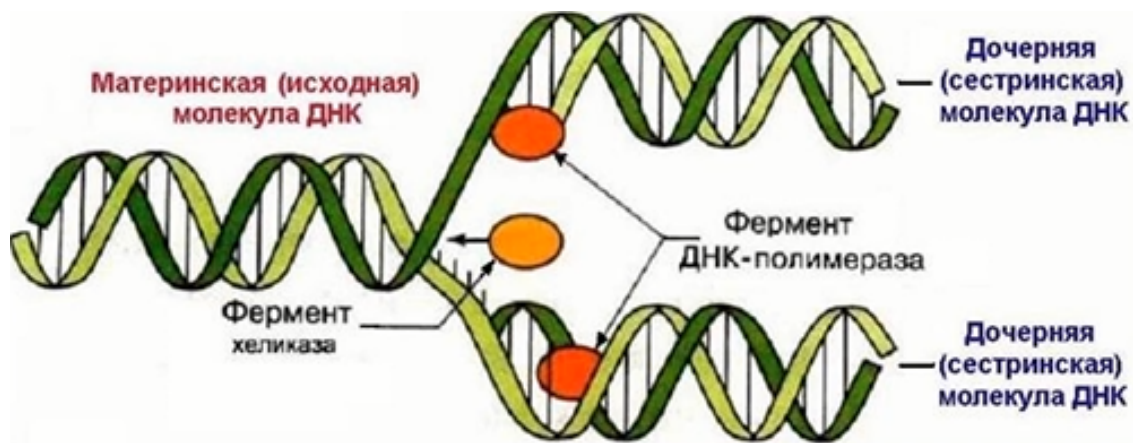


Рис. 7.1 Схема формирования дочерней молекулы ДНК

ДНК несут наследственную информацию. Внутри молекулы ДНК встроены гены, которые кодируют белковые молекулы. Генов – 20.000.

РНК – посредник между ДНК и синтезом белка.

Первое основание	Второе основание				Третье основание	
	У	Ц	А	Г		
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У	
	Фен	Сер	Тир	Цис		Ц
	Лей	Сер	Стоп-код	Стоп-код		А
	Лей	Сер	Стоп-код	Три		Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У	
	Лей	Про	Гис	Арг		Ц
	Лей	Про	Глн	Арг		А
	Лей	Про	Глн	Арг		Г
А	Иле	Тре	Асн	Сер	У	
	Иле	Тре	Асн	Сер		Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг		А
	Мет	Тре	Лиз	Арг		Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У	
	Вал	Ала	Асп	Гли		Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли		А
	Вал	Ала	Глу	Гли		Г

Рис. 7.2 Элементы генетического кода. Триплет

ДНК и РНК состоят из нуклеотидов. ДНК – 4 типа мономеров-нуклеотидов, РНК – тоже 4 типа мономеров-нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из 3-х частей: фосфата, рибозы или дезоксирибозы (сахара, пентозы) и азотистого основания.

Следовательно, ДНК и РНК различаются формулой пентозы и азотистым основанием. Тимин характерен для ДНК, для РНК – урацил.

ДНК – 2 комплементарные цепочки из нуклеотидов. Напротив аденина всегда расположен тимин, а напротив гуанина – цитозин.

Также характерный признак – ориентация пентоз. Это важно для того, чтобы отличать цепи, так как одна несет генетическую информацию, а вторая – ее комплементарная копия

### ДНК выполняет 2 функции в организме:

- самокопирование (репликаза). С размножения нуклеиновых кислот началась жизнь на Земле.
- Для процесса самокопирования нужны ферменты: **геликаза** – разделяет комплементарные цепи и **днк-полимеразы** – идут вдоль освобожденной цепи и по принципу комплементарности подбирают нуклеотиды
- передача наследственной информации (транскрипция)

Нуклеотиды кодируют первичную структуру белка. Каждые три нуклеотида кодируют очередную аминокислоту в белке (триплетный код).

61 триплет синтезирует аминокислоты, еще 3 – стоп-кодоны, которые останавливают работу рибосом.

Чтобы донести информацию, записанную на РНК до рибосом, ген копируется. Это делает **ДНК зависимая РНК-полимераза** (фермент).

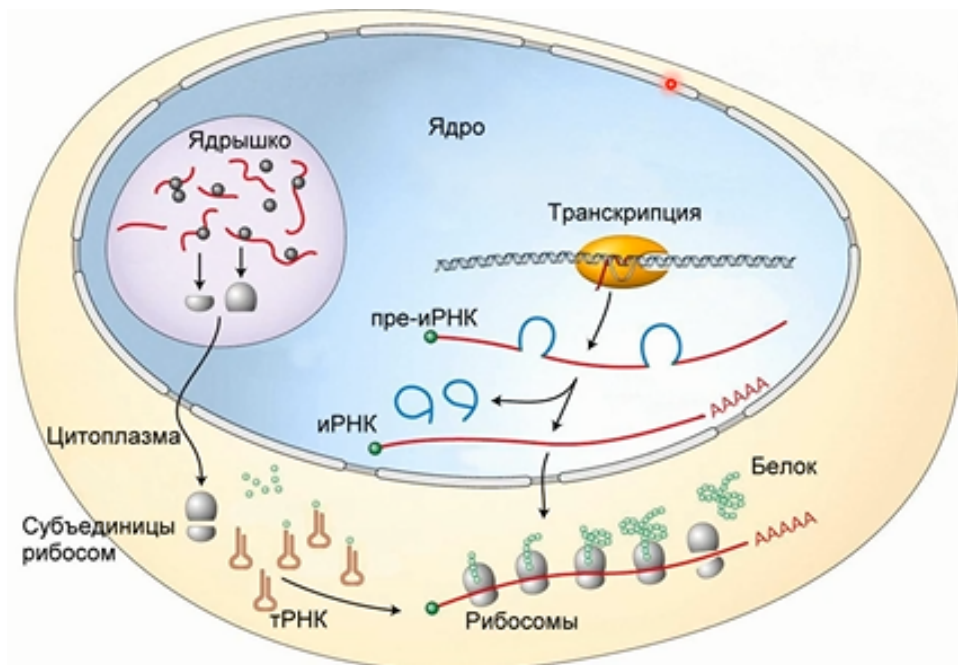


Рис. 7.3 Схема процесса транскрипции



Чтобы процесс синтеза РНК начался, к промотору должен присоединиться ТАТА-фактор. Сюда же – РНК- полимераза, которая садится в начало гена (это место и называется **промотор**) и в 3-5 направлений копирует одну из цепей ДНК. Так РНК-полимераза формирует 5-3 комплементарную копию – **процесс транскрипции**. Цепь, которая считывается – **матричная цепь, или (-) цепь**. Копия – **(+) РНК**. Комплементарная цепь – **смысловая цепь**. В конце гена – **сайт терминации** транскрипции и место сброса РНК-полимеразы.

Чтобы процесс синтеза РНК начался, к промотору должен присоединиться ТАТА-фактор. Сюда же – РНК- полимераза.

### **Рибосомальная и транспортная РНК**

Рибосомальная РНК создает основу большой и малой субъединиц рибосомы. Транспортная РНК подвозит к рибосоме аминокислоты, а также обеспечивает соединение аминокислот в полипептидную цепь. Обе эти РНК имеют жесткую конфигурацию, которая обеспечивается за счет присутствия в их структуре **самокомплементарных участков**, а также водородных связей.

Также существуют **рибозимы** – РНК, которые выполняют функцию ферментов

### **Процесс трансляции**

Рибосома собирается на информационной РНК по первому с конца триплету метионина. Малая субъединица сканирует информационную РНК с пяти конца, находит первый АУГ, останавливается, присоединяется большая субъединица, куда входят транспортные РНК. Аминокислоты соединяются, белковая цепь растет. После каждого соединения аминокислот на один триплет в 3-направлении рибосома сдвигается, пока не дойдет до стоп-кодона. Перевод нуклеотидного кода в аминокислотный

### **Структура гена эукариот**

Внутри гена только часть фрагментов несут роль носителя информации для сборки белковой молекулы. Такие фрагменты называются **экзоны**.

Между ними – **интроны**. Они вырезаются при созревании информационной РНК. В зрелой РНК остаются только экзоны.

**Альтернативный сплайсинг** – «вырезание» может происходить по-разному, поэтому формируются разные белки. Благодаря этому процессу и существует большое разнообразие белков.

### **Как вирусы распознают клетку-мишень?**

Большинство вирусов проникают в специализированные клетки. Связано это с тем, что поверхностные белки вируса настроены на определенные белки на поверхности клеток.

**Коронавирус:** на его поверхности **спайковый белок**, который выполняет поиск мишени на поверхности, например, альвеолярных клеток.

Мишень – **ангеотензин-превращающий фермент 2 типа (основная), а также CD147 базигин** (характерен для поверхности эритроцитов, мишень малярии). **Ангеотензин 1 типа** – гормон, который регулирует давление крови и тонус сосудов. **Ангеотензин 2 типа** – мембраносвязывающий, он находится на многих клетках, особенно тех, которые регулируют кровоток (например, альвеолы).

Основные «ворота вируса» - **легкие**. Если же он распространяется по организму, то возможно поражение других органов, в которых высокая концентрация ангеотензина 2 типа: ЖКТ, зоны ЦНС отвечающие за кровоток, сердечно-сосудистая система.

Если иммунная система отстает с формированием антител и активацией т-киллеров, развивается цитокиновый шторм – системное воспаление.

При тяжелом течении коронавирусной инфекции, поражение ЦНС происходит как раз из-за системного воспаления, воздействия цитокинов на ЦНС.

Как мы видим на картинке, гликопротеин 41 пробивает мембрану клетки, запускает слияние мембраны ВИЧ с мембраной клетки, после чего вирусная частица в капсиде выходит в цитоплазму.

#### Типы проникновения вируса:

- **Слияние.** Вирусные белки остаются на поверхности клетки.
- **Эндоцитоз** (псевдопищеварительная вакуоль. Вокруг вируса замыкается мембрана клетки, получается эндосома (мембранный пузырек с вирусной частицей внутри). Для продолжения процесса захвата клетки, необходимо закисление среды в эндосоме.

#### Терапия

- В лечении коронавируса используются препараты, которые применяют против малярии: хлорохин, гидроксихлорохин. Хлорохин может вызывать проблемы с деятельностью сердечно-сосудистой системы, поэтому такой препарат применяют с оговорками. Оба препарата помогают выстроить иммунной системе специфическую систему.
- Нарушение работы спайковых белков с помощью введения антител.
- Использование синтетического лиганда – молекулы, присоединяющиеся к S белку и меняющие его свойства
- Блокировка ангеотензин-превращающего фермента 2 типа

## Синтез вирусных белков (коронавирус)

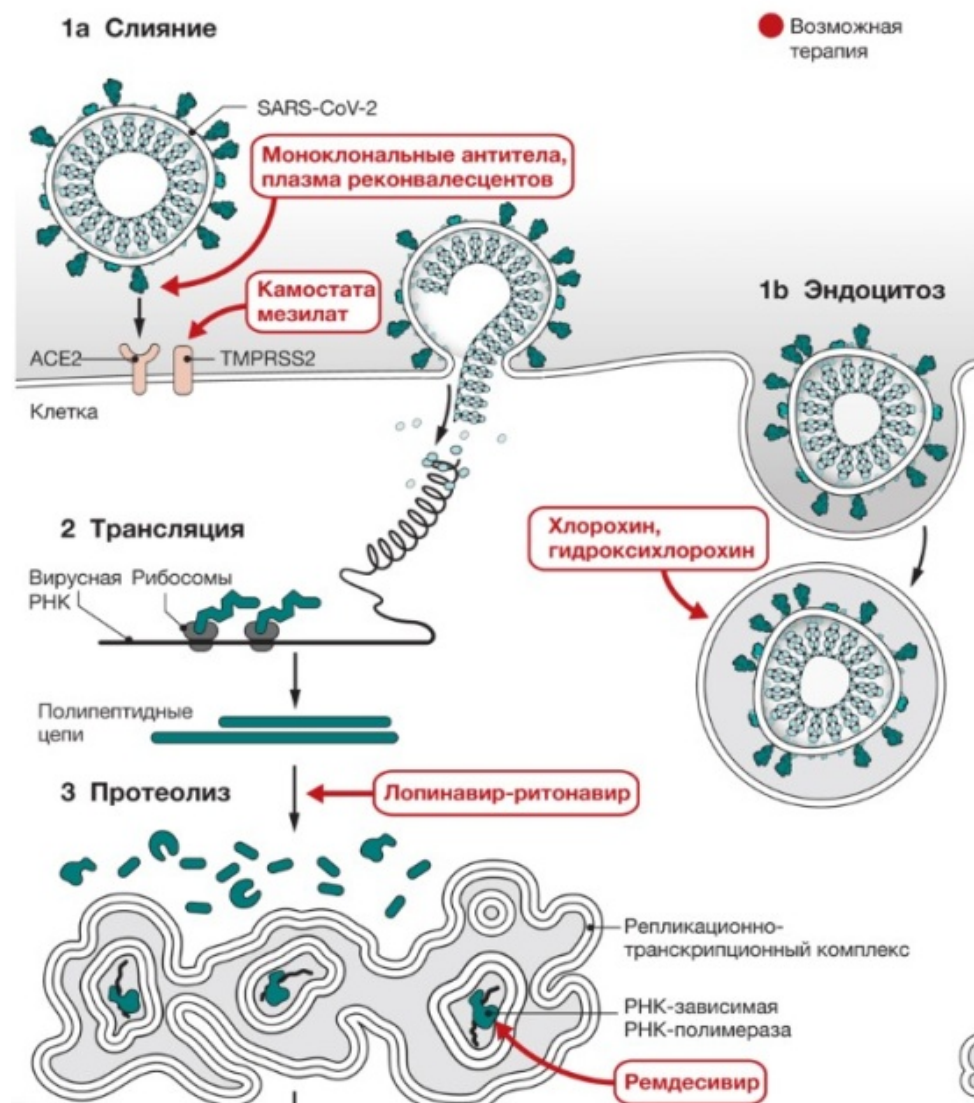


Рис. 7.4 Схема жизненного цикла РНК-вируса

Коронавирус содержит (+) РНК, которая сразу готова взаимодействовать с рибосомой).

**Первый этап:** запуск белков (РНК зависимые РНК-полимеразы и протеазы (режут вирусную молекулу на активно действующие фрагменты), которые переведут вирусную РНК в рабочее состояние.

**Второй этап:** внутри вирусного белка 10 белков (30 000 нуклеотидов, 10 генов). На основе генов ORF1a и ORF1b синтезируется рнк-полимераза. Она создает (-) РНК, на основе которой можно синтезировать большое количество копий (+) РНК.

**Третий этап:** (+) РНК начинают синтез самых разных белков, в том числе структурных и анти-иммунными свойствами.

**Четвертый этап:** ген ORF1b дает белок, с которым смогут работать протеазы. Протеазы создают белки, которые создают РНК-зависимую РНК-полимеразу и геликазу.

**Пятый этап:** копирование РНК(+). Получаются РНК(-) и РНК(+) копии. Синтез вирусных белков.

**Шестой этап:** вирус собирается. Вирусные белки, после синтеза на рибосомах, собираются в мембраны каналов эндоплазматической сети. Мембранные структуры оказываются внутри цистерн комплекса Гольджи. Комплекс Гольджи способен синтезировать везикулы, внутри которых созревшая вирусная частица.

**Седьмой:** везикула лопается, вирусная частица выходит в межклеточную среду  
Один из типов терапии – **попытка помешать синтезу РНК-зависимой РНК-полимеразы.**

Как это работает: нужно «подсунуть» ей псевдонуклеотиды. Это помешает ее активности. Копирование копий РНК нарушиться.

Препараты, блокирующие РНК-полимеразу: ремдесивир (применялся при Эболе), фавипиравир (нарушает работу РНК-полимеразы).

## Лекция 8. Самые опасные вирусы. Оспа, Эбола и т.д.

### Вирус бешенства

Вирус бешенства **невидоспецифичный**. Основной резервуар данного вируса

Вирус бешенства – **нейротропный**, заражает нервные клетки. Сначала он от периферии (рук, ног) попадет в спинной мозг, заражает нейроны на пути в головной мозг и после заражает уже его. После он циркулирует обратно к периферии, в том числе к слюнным железам.

### Структура вируса бешенства

Это (-) РНК вирус – т.е. перед взаимодействием с рибосомами он должен пройти процесс копирования и синтезировать (+) РНК.

Вирус бешенства (он же рабивирус) относится к рабдовирусам, он оболочечный. В его мембрану встроены липопротеиновые шипы, состоящие из гликопротеина. Эти шипы и ищут мишень.

## Бешенство: симптомы и переносчики болезни



Рис. 8.1 Схема передачи вируса бешенства. Развитие вируса.

Симптомы болезни

### Жизненный цикл рабдовируса

Вирус садится на клетку-мишень. Он целиком попадает в тело клетки. Вирус достигает тело нейрона, происходит слияние оболочки с везикулой, РНК выходит в

цитоплазму, из (-) РНК синтезируется (+) РНК. Запускается синтез белка. Собираются вирусные частицы.

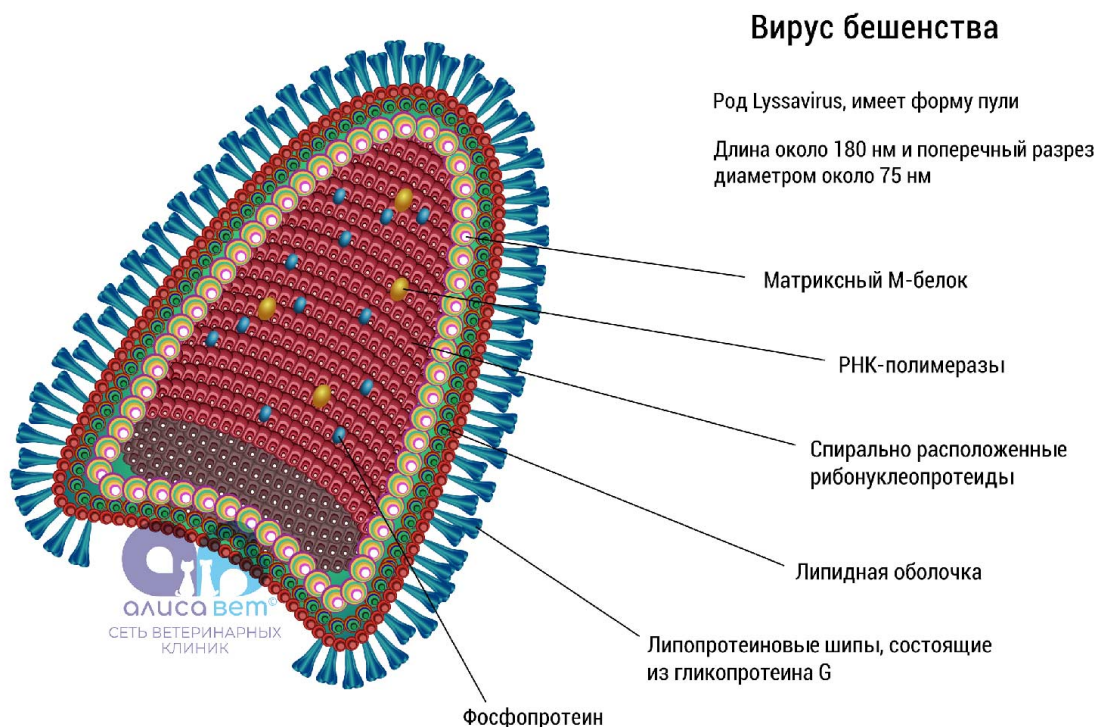


Рис. 8.2 Схема структуры рабдовируса

Вирус попадает в нервные волокна. Слабое место – нервно-мышечные синапсы, где действуют никотиновые рецепторы. Сигнал на мышцы передается благодаря ацетил-холину (нейромедиатору). Данный нейромедиатор работает по никотиновым рецепторам, рабивирус к рецепторам присоединяется, после чего транспортируется в спинной мозг. Помимо никотиновых рецепторов вирус бешенства может присоединяться и к рецептору нейротрофинов. Нейротрофины – регуляторные молекулы, которые сообщают нейрону, что он выполняет важную функцию. Нейротрофин – обратная связь. После того, как вирус бешенства присоединился к рецептору нейтрофинов, происходит пиноцитоз вирусных частиц. Начинается транспорт пузырька в сторону тела нервной клетки. Идет движение по цитоскелету.

В цитоплазме пораженных нейронов можно увидеть накопление вирусных частиц, или **тельца Бабеша-Негри**. Данный комплекс приводит к выходу из строя нервной клетки. Работа всей нервной системы нарушается. Возникают очаги воспаления, некрозы.

**Луи Пастер** – создатель вакцины против бешенства. Также Пастер решил проблему с хранением вина, а также пастеризацией (обеззараживание) молока.

**Создание вакцины:** вакцина состояла из кусочков мозга зараженного животного. Такую вакцину ставили кроликам (на период эксперимента). Это не сработало: при повторных пассажах вирус становился только активнее. Тогда было принято решение использовать высушенные кусочки мозга. Животное, которому вкалывали такую вакцину, становилось устойчиво к заражению.

1875 год – испытание на человеке. Мальчику в течение 14 дней вводились дозы вакцины, все более весомые.

**Николай Федорович Гамалея** – ученик Пастера. Он открыл станцию в Российской Империи, где он ставил вакцины от бешенства. Также от холеры.

Сейчас делается 6 инъекций. Это и сыворотки, и вакцины.

### **Натуральная (черная) оспа**

(Смотри в 4 лекции)

Вирус оспы человека – **поксвирус**. Это ДНК вирусы с мощной оболочкой и боковыми тельцами. У них есть внутренняя мембрана, иногда и внешняя. Внутри – огромная ДНК из 165 пар нуклеотидов. Этот вирус видоспецифичен, в отличие от коровьей оспы. Поэтому Дженнер и смог в качестве вакцины использовать содержимое коровьих оспин. После вакцинирования у человека тоже появлялись небольшие пузырьки на коже, он в легкой форме болел, после чего выздоравливал.

### **Функционирование поксвируса**

Внутри частицы – специфические белки. Этот вирус автономен по части белков. В момент проникновения не нужен синтез специальных белков – ДНК-полимераза и ДНК-зависимая РНК-полимераза у него уже есть. Т.е. свою ДНК он может копировать в цитоплазме захваченной клетки, не проникая в ядро. Благодаря РНК-полимеразе, также в цитоплазме, поксвирус запускает синтез белков.

Вирус оспы присоединяется по цепочкам алигосахаридов (гликозаминогликаны) к клеткам организма. Так 2 группа крови чувствительнее к оспе, чем остальные, так как алигосахариды на поверхности соответствующих эритроцитов мощнее всего реагируют вирусные белки.

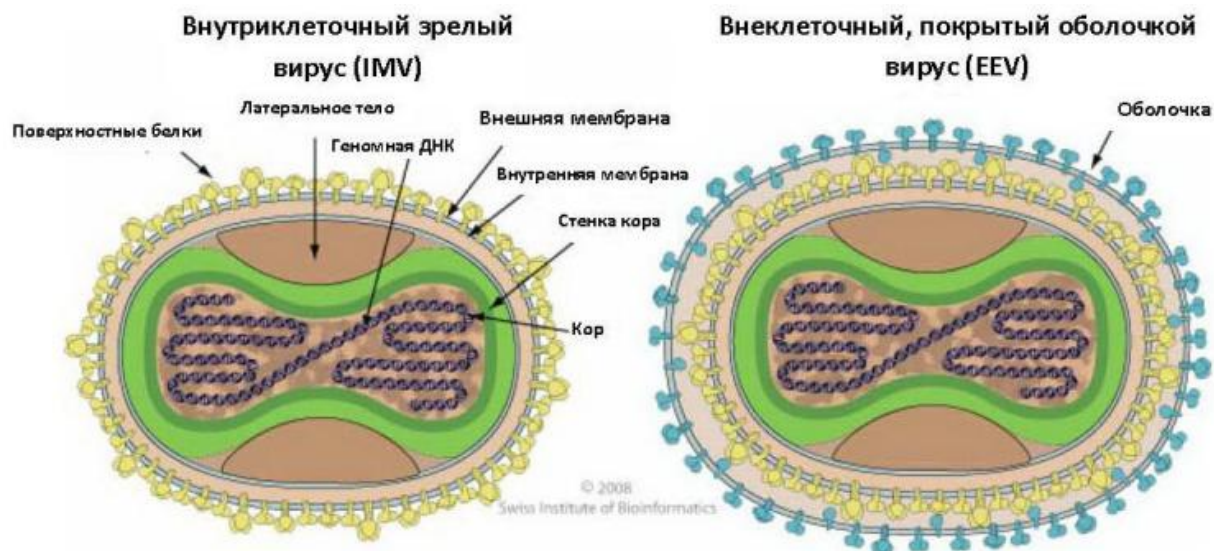


Рис. 8.2 Строение поксвируса

Свойство вируса оспы – выходя из клетки, он ее разрушает. Для вируса бешенства это происходит на поздних стадиях. Формируется тотальная воспалительная реакция, очаги некроза.

Вирус также обладает большим набором функций для подавления защитных механизмов захваченной клетки. Например, может подавлять интерфероновую систему. Такая функция есть у всех самых опасных вирусов.



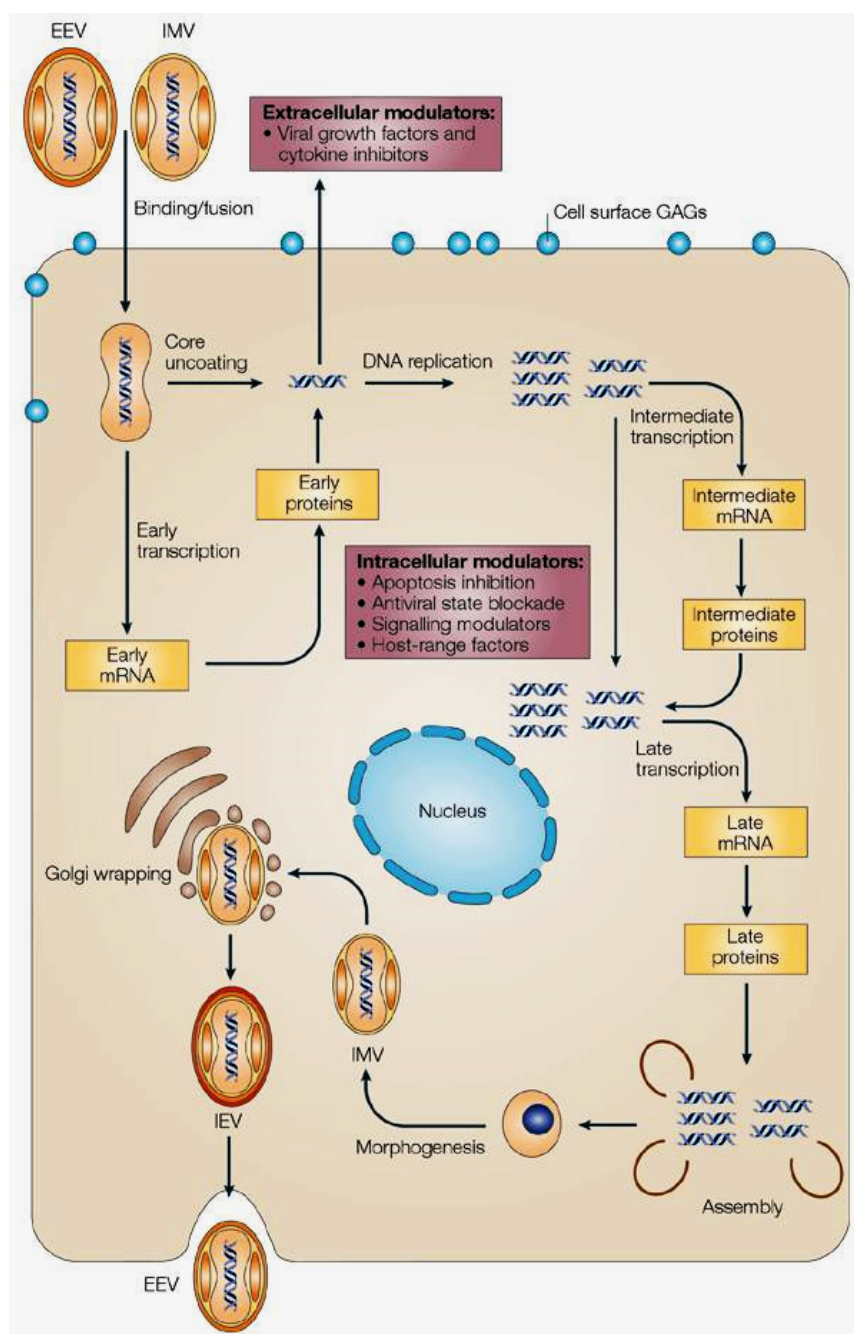


Рис. 8.3 Репликация поксвируса

Данный вирус относительно молодой – вирус оспы появился только в начале нашей эры. Однако, за всю историю он убил по меньшей мере 3 млрд человек. Только в 20 веке оспа унесла жизни 300 млн. человек. От оспы умирал каждый третий ребенок. До вакцины Дженнера использовался другой способ – **вариоляция** – когда из пустул выздоравливающего человека гной втирали в рану на руке здорового человека. Умирал каждый 50-й, сделавший прививку.

Методами синтетической биологии создан вирус, содержащий гены иммуностимулирующего белка и белка-убийцы. Терапия вирусом тормозит развитие опухоли более чем на 80%.

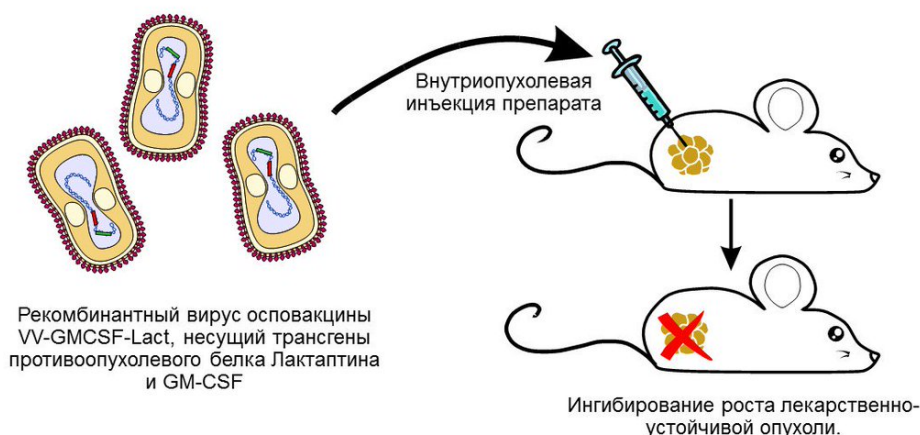


Рис. 8.4 Использование вируса осповакцины в качестве терапии опухолей

## Полиомиелит

# Полиомиелит – побежденный, но не до конца

Полиомиелит, детский спинномозговой паралич, относится к числу неизлечимых инфекционных заболеваний



### Рис. 8.5 Общие данные о полиомиелите

**Детский спинальный паралич** – неизлечимое инфекционное заболевание.

Заражение – через рот. Исходно – это инфекция кишечника. Однако вирус, размножаясь, попадает в кровоток и вызывает поражение других систем. На 1:200 случаев – развитие поражение нервной системы и паралич. В 10% случаев при параличе – смерть.

Оспа и полиомиелит – побежденные вирусные заболевания. Против них существуют вакцины. Тем не менее, полиомиелит полностью не исчез, есть несколько природных очагов. Например, Индия, Афганистан, Пакистан, Нигерия. Одно из страшных последствий данного заболевания – поражение мотонейронов. Возникает паралич ног (нижних конечностей).

Полиовирус (вирус полиомиелита) – это пикорнавирус, (+) РНК. У него нет мембраны, только капсид. В оболочке – 3 белка. Данный вирус очень стойкий и быстро размножается. Иммунная система не успевает с ним бороться.

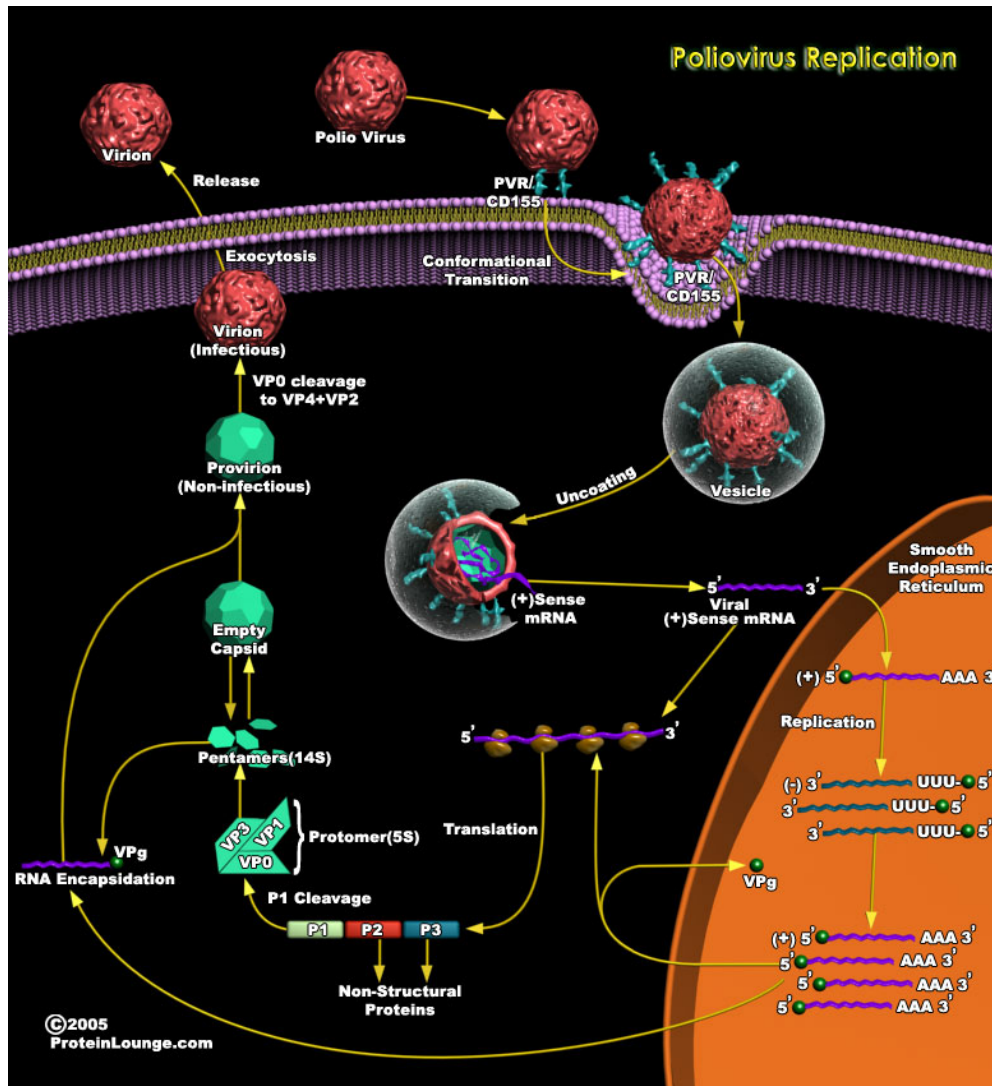


Рис. 8.6 Схема репликации полиовируса

### Проникновение вируса

Вирус полиомиелита работает по белку CD155 (семейство иммуноглобулинов), который связан со взаимодействием с клеточным матриксом. Иными словами, с белковыми молекулами в межклеточной среде. Данный белок очень распространен, а потому полиовирус способен заражать разные органы.

Вирус уходит целиком с везикулой внутрь цитоплазмы клетки. В эту среду выходит (+) РНК, которая запускает синтез длинного белка. Полученный белок обладает свойствами протеазы, т.е. сам себя режет на участки. Работает также РНК-полимераза, которая на (+) цепи делает (-) цепь и т.д. Вирус покидает клетку, повреждая ее или убивая. Также вирусная протеаза 2А способна блокировать ядерные поры. Т.е. сам вирус ядро не трогает. Однако, чтобы собственные РНК клетки не мешали синтезу вирусного белка, блокируются ядерные поры. Информационная РНК клетки не может выйти в цитоплазму.

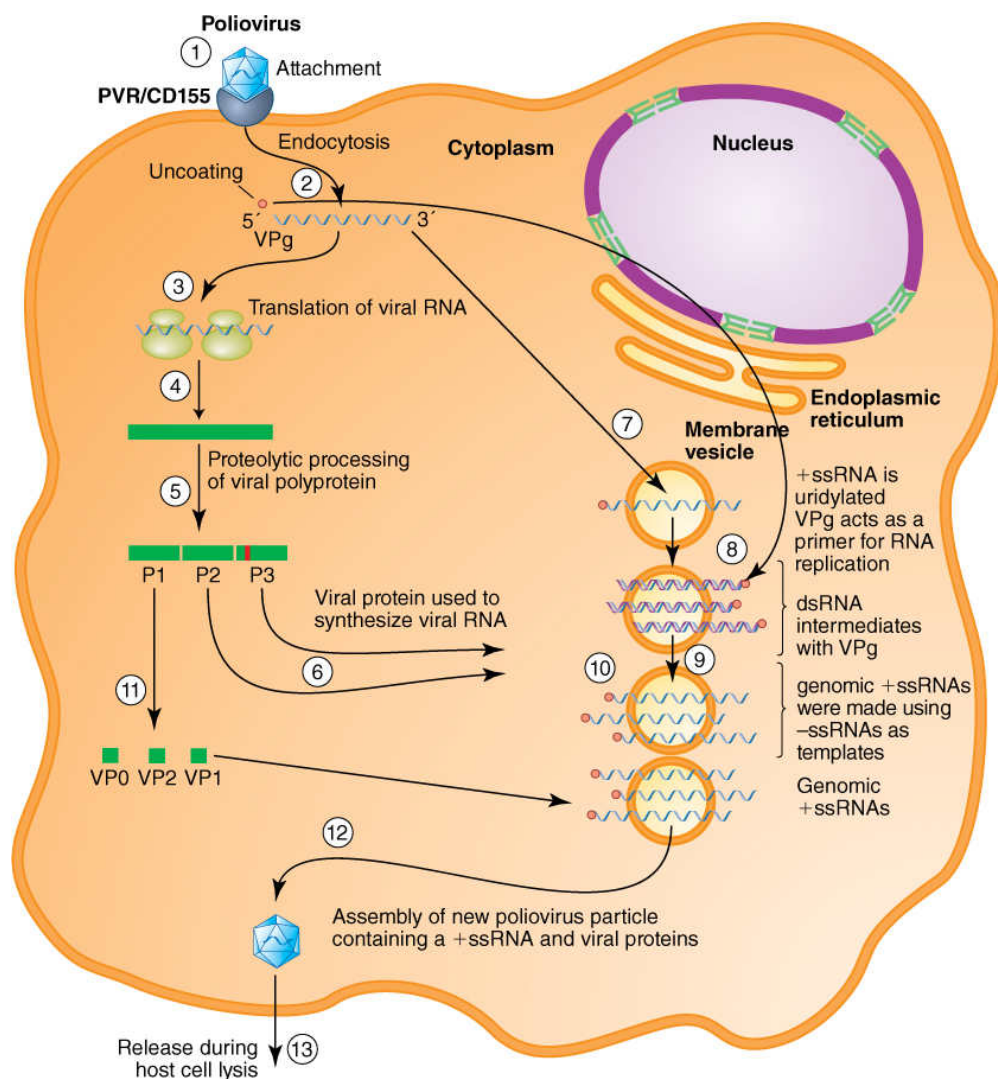


Рис. 8.7 Схема жизненного цикла полиовируса

Вирус полиомиелита выделили только в 1909 году. Полиовирус стал «модельным» РНК-вирусом. Так, в 1962 году на его основе была открыта РНК-зависимая РНК-полимераза. На примере того же полиовируса было показано, как вирус находит клетку-мишень.

Вариантов вакцины (она появилась в 1950-х) было много, - сначала были инъекционные. Революцию же произвела пероральная вакцина (которая использовалась в виде капель). Автор этой вакцины – Альберт Сейбин

Сейчас вирус полиомиелита, как и вирус оспа-вакцины, используется в генной инженерии. Используются те штаммы, которые не опасны, но могут проникать в раковые клетки.

### Лихорадка Эбола

Данный вирус наиболее характерен для района Заира и района реки Эбола. Заражение через летучих мышей-крыланов. Заражение обезьян, свиней, людей. Инфицирование происходит через контакт кожа к коже или через контакт с биологическими жидкостями (пот, слюна) Инкубационный период: 2-21 день. Эбола вызывает тотальное поражение клеток в организме, развитие опасного воспаления, начинаются кровотечения.

Смертность по началу – 90-95%, сейчас – 40%.

Вирус Эболы – это **филовирус** (длинный, тонкий вирус). Может проникнуть где угодно, даже через кожные покровы. Человек становится заразен на 8 день после заражения, появляются симптомы. В половине случаев – смерть.

Это (-) РНК оболочечный вирус, в нем 19.000 нуклеотидов, которые синтезируют 7 белков. Особенность данного вируса по сравнению с другими – наличие секреторного белка (гликопротеин). Это белок поверхности, но вирус Эболы умеет его «отстреливать» в окружающую среду. Это ловушка для антител.

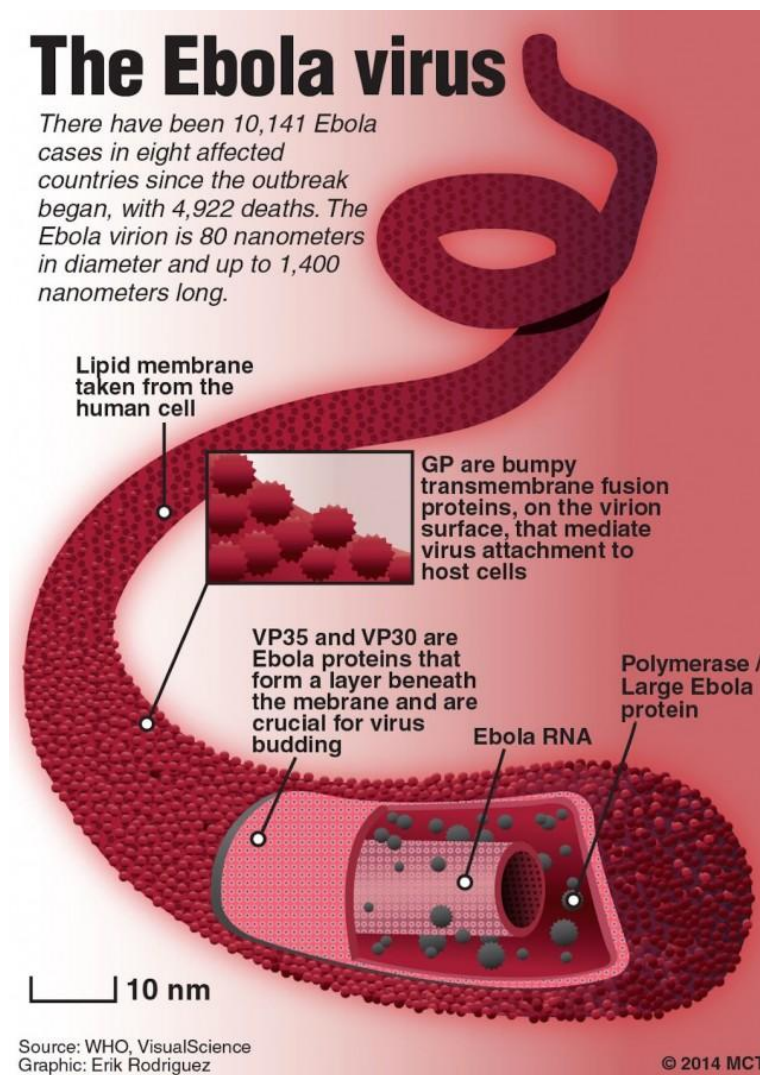


Рис. 8.8 Схема структуры вируса Эболы

**Первичная мишень вируса Эболы** – фагоциты и дендритные клетки. Заражая их, вирус заставляет клетки выбрасывать провоспалительные цитокины. (начинается цитокиновый шторм). Также вирус может присоединиться к клеткам эндотелия сосудов, что приводит тромбозам.

### Жизненный цикл

Присоединяется к клетке (конкретно к лектинам, белкам, которые реагируют на алигосахариды), провоцируя фагоцитоз. Переваривание не происходит. Чтобы выйти из везикулы, вирус использует собственные ферменты клетки. Нуклеопротеид выходит в цитоплазму, приступает к копированию. Появляется (+) РНК и запускается синтез белков. Присоединение вируса идет и по муцинам – слизиобразующим белкам. В этом, во многом, опасность данного вируса – он присоединяется к одному из наиболее распространенных белков в организме.

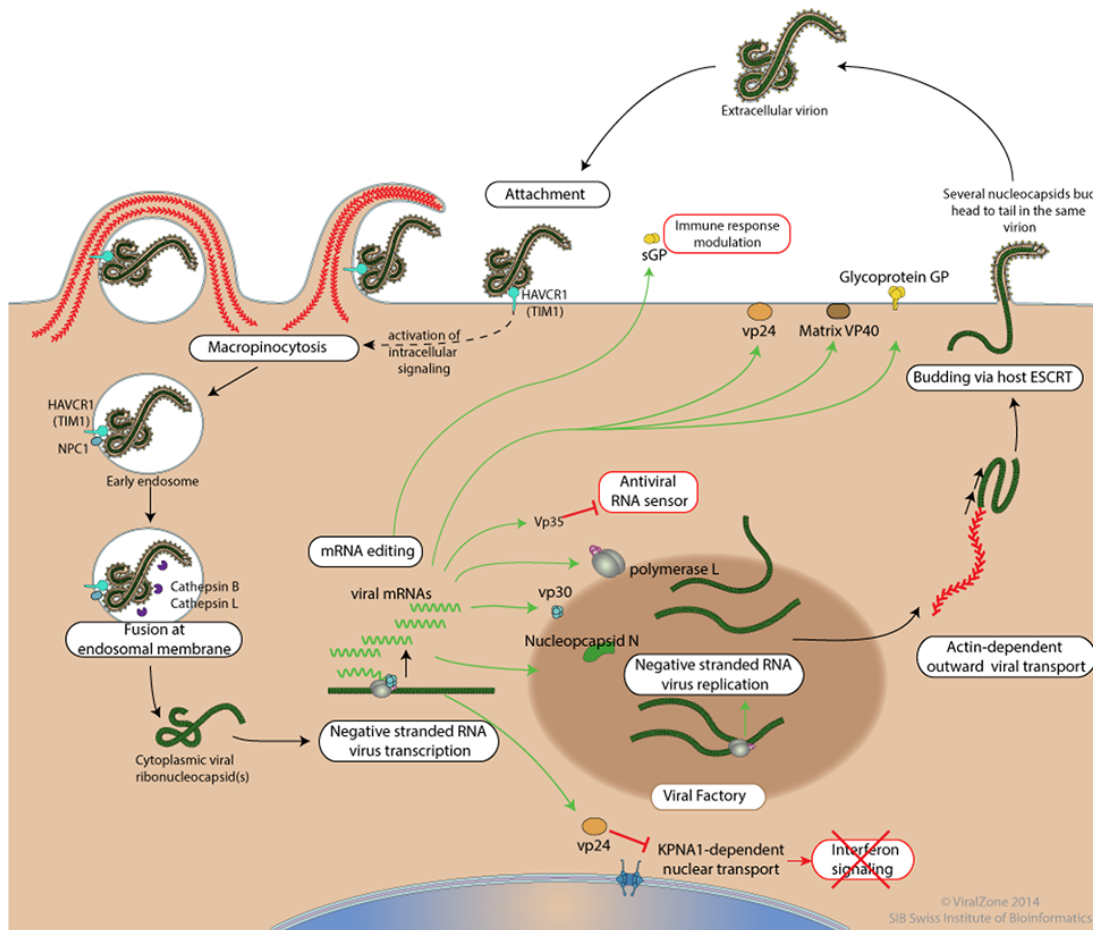


Рис. 8.9 Схема жизненного цикла вируса Эболы

### Гепатиты

### Смертность от всех гепатитов в России – 25-30.000 в год

**Гепатит А** – наиболее безопасный. Происходит инфекционное заболевание, быстро текущее. Против него есть вакцина. Это пикорнавирус.

**Гепатит С** – флавивирус, (+) РНК. Вызывает длительное повреждение печени. Опасность вируса в том, что он разнообразен (8 типов, 100 подтипов). Гепатит С плохо передается – через кровь или инструментально. В РФ инфицированы 2-3%. Наиболее опасный, однако от него можно излечиться

**Гепатит В** – ДНК вирус, гепаднавирус. Против него есть мощная вакцина, применяемая с первых дней жизни. Поэтому данный вирус стал менее опасен.

### **Коронавирусы (смотри прошлую лекцию)**

Коронавирусы, как и вышеперечисленные вирусы, подавляют работу интерферонов. Интерфероны активно реагируют на двуцепочечную РНК вируса. После они выключают рибосомы и включают нуклеазы, которые рушат РНК.



## Лекция 9. Цитокиновый шторм и коронавирус

### Жизненный цикл коронавируса:

Вирус присоединяется к АС2, захватывается клеткой. Выходит РНК, которая запускает синтез белков. Белки-протеазы дробят белки на структурные и усиливающие размножение (мешают интерферонам). После – сборка на эндоплазматической сети. Потом, при помощи комплекса Гольджи – вирус попадает во внешнюю среду. Посадка на АС2. Данный фермент на альвеолярных клетках второго типа (вырабатывают сурфактанта – липидной смеси, которая уменьшает поверхностное натяжение, позволяя комфортно дышать). Мишень – альвеолы. Эпителий альвеол и эндотелий сосудов находятся в критической близости друг к другу. Это механизм необходим для газообмена в альвеолах. В случае с вирусом, это помогает ему проникать быстро не только в легкие, свою первичную мишень, но и в кровотоки. Т.е., сначала повреждаются легкие. Атипичная пневмония. Возникает симптом «матового стекла» - данный эффект изображен на картинке в верхнем левом углу.

Межальвеолярные перегородки утолщаются. Из-за воспаления происходит разрыхление оболочек сосудов. Эндотелиальные клетки под действием медиаторов воспаления сокращаются, возникают промежутки для фагоцитов крови, которые идут на помощь альвеолярным макрофагам. Возникают сильный отек и, как следствие, гиповентиляция легких. Более того, сурфактант теряется, а потому поверхностное натяжение увеличивается, становится тяжело дышать.

Важно, что после выздоровления альвеолы могут не вернуться к прежнему состоянию, так как появляются фиброзные трансформации (соединительная ткань прорастает, из-за чего альвеолы не могут полноценно функционировать). Поэтому крайне важно применение антифиброзных препаратов на этапе выздоровления.

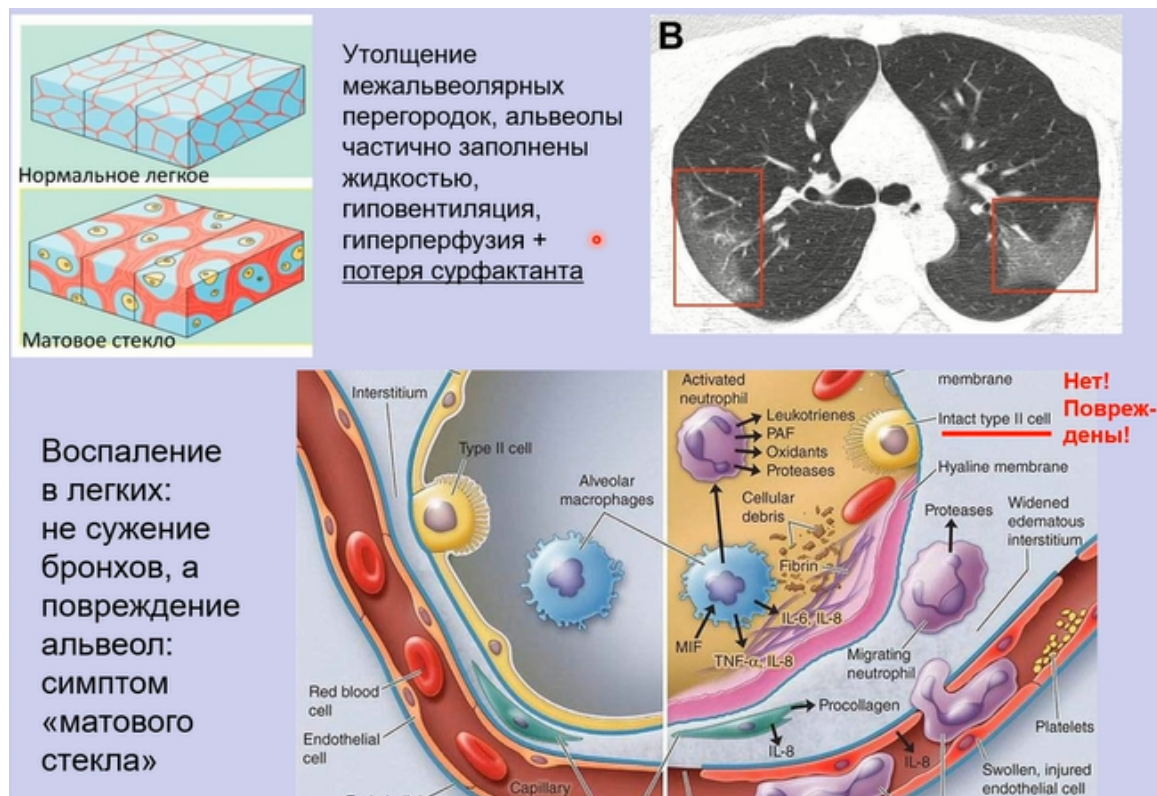


Рис. 9.1 Повреждение альвеол. Фиброзные формации в тканях альвеолы и эффект «матового стекла» (правый верхний угол)

**Цитокиновый шторм** – потенциально летальная реакция иммунной системы. Происходит на фоне чрезмерной активации системы врожденного иммунитета: макрофаги, система комплемента и т.д. Этот процесс – неспецифическое событие, т.е. возникает по разным причинам.

Тучные клетки – генераторы воспалительного процесса. Они выделяют гистамин, серотонин, интерлейкины, хемокины и т.д. (см. лекцию 3).

## Система комплемента

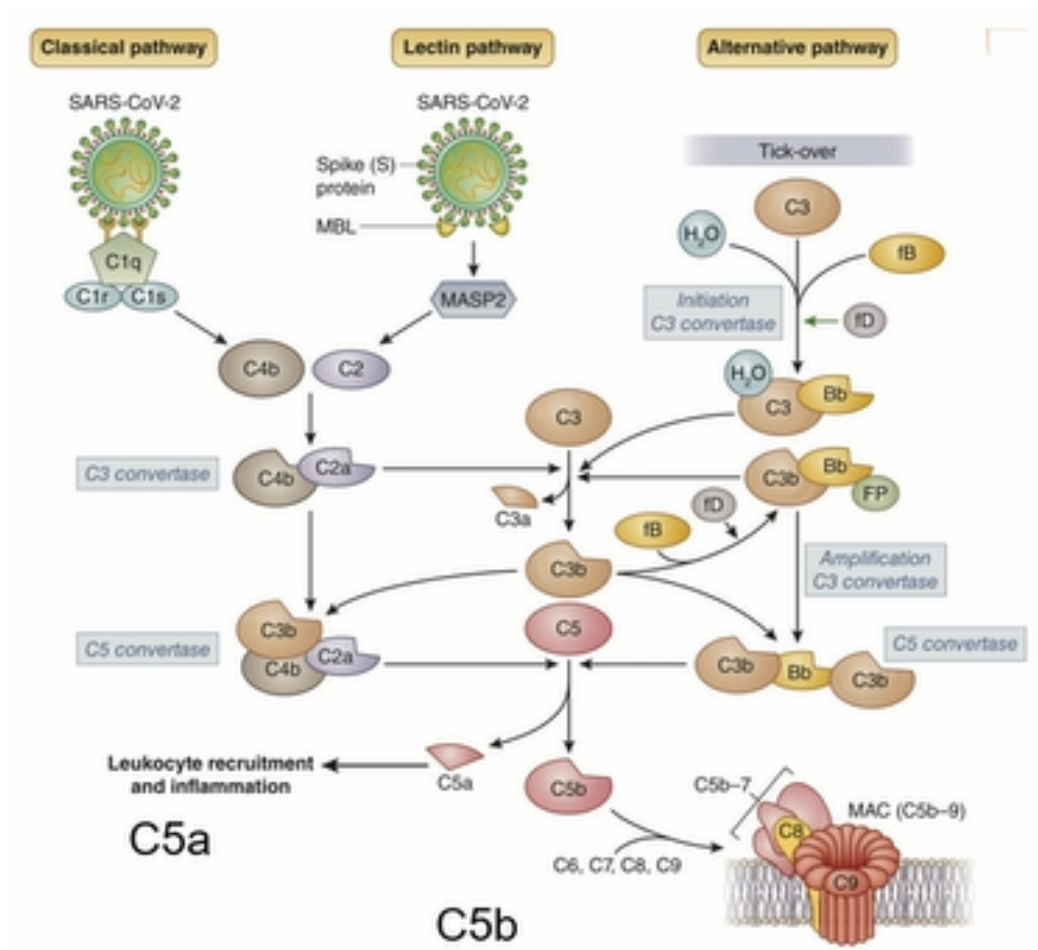


Рис. 9.2 Схема реакции системы комплемента

Система комплемента реагирует на белки, характерные для оболочек бактерий или для вирусов. Так, на поверхности зараженной клетки идет сборка лизирующего комплекса (повреждающая пора). Белки системы комплемента также реагируют на антитела.

**Активация системы комплемента:** присоединяется C1 белок к антителам. C1+C2+C4, активируется C3, формируются C3a и C3b. Последние – заправка лизирующего комплекса. – Классический вариант. C3a и C5a – медиаторы воспаления.

### Деятельность системы комплемента

C1 белок реагирует на элементы спайкового белка коронавируса. К спайковым белкам может присоединиться манан-связывающий лектин, который циркулирует в кровотоке. Это – третий способ активации системы комплемента. Через C2 белок активируется C3, образовывается лизирующий комплекс. Появляются антитела – классический путь тоже может функционировать.

Однако, деятельность системы комплемента может быть опасна. Например, она вносит огромный вклад в разрушение эпителия альвеол. Это повышает вероятность проникания вируса в кровоток. С3а и С5а дополнительно активируют фагоциты, запускают тромбообразование. В случае патологической активности системы комплемента, вводятся антитела к ней.

Так, падение кислорода в крови обусловлено не только повреждением легких, но и микротромбами. Микротромбы могут быть везде, в том числе в нервных тканях. Т.е. коронавирус вполне может отразиться и на работе нервной системы в тяжелой форме инфекции (появляется состояние бреда и т.д.).

### **Гиперактивация системы фагоцитов**

Фагоциты, получив дополнительный цитокиновый сигнал, способны наносить повреждение собственным тканям, в частности, альвеолам. Т.е. если макрофаг не может захватить мишень, тогда он начинает работать как киллер. Макрофаг выделяет активные молекулы, которые повреждают мишень. И если такая реакция избыточна, повреждаются здоровые клетки.

Попадает инородный агент. Фагоциты запускают воспалительный процесс и привлекают гранулоциты. Фактор некроза опухоли и ИЛ-1 играют важную роль в этом процессе. ИЛ-12 также может выделяться, чтобы направить работу т-хелперов 1 типа. Т-хелперы же, используя интерферон гамма, сильнее активируют фагоциты.

Вероятность возникновения «цитокинового шторма» и других патологий определяется изначальным состоянием организма, а также самим моментом заражения.

Сначала – воспалительная реакция. После нарастания антигенов – противовоспалительная реакция, в рамках которой активно работают т-хелперы 2 типа и т.д. С помощью специфических антител, инфекция побеждается. При нарастании концентрации антигена, должна произойти смена иммунного ответа на противовоспалительную, т.е. переход к синтезу антител.

Если смена реакции происходит только тогда, когда антигена становится еще больше, тогда возникает вероятность затягивания воспалительной реакции. Повышается вероятность повреждения альвеол и проникновения вируса в остальной организм.

### **От чего зависит сильная воспалительная реакция:**

- **Начальная концентрация вируса.** Если изначально она мала, то у иммунной системы больше шанса организовать полноценный иммунный ответ. Если же антигена сразу очень много, тогда возникновение тяжелых симптомов может произойти быстрее в два раза.
- **активность иммунитета.** Если иммунитет ослаблен возрастными процессами, травмами, хроническими заболеваниями, тогда переключение на противовоспалительную реакцию происходит позже,

нужна еще более высокая концентрация антигена, а это все приводит к затяжному воспалению

- **иммунитет слабый.** Т.е. даже воспалительный процесс сам по себе слабый, тогда опять таки воспалительный процесс затянется.

Важно, что вакцинация БЦЖ влияет на течение коронавирусной инфекции. Существует вероятность ранней настройки провоспалительного ответа при вакцинировании БЦЖ. Т.е. среди тех, кто вакцинировался, тяжелое развитие болезни встречается реже. Помимо, непосредственно, легких, коронавирус имеет большое влияние на вкусовые и обонятельные рецепторы.

В случае с обонятельными, вирус бьет по вспомогательным **опорным клеткам** обонятельного эпителия. Чтобы обонятельный рецептор работал, ему должны помогать доп. клетки, которые будут формировать взаимную электрическую изоляцию обонятельных нейронов, а также будут следить за межклеточной средой. От них также зависит выделение слизи. Тем не менее, обонятельный эпителий очень быстро восстанавливается, что обеспечивается **базальными клетками**.

Важно, что при коронавирусе прямое инфицирование нервной системы крайне маловероятно. Тем не менее, анализ популяций нейронов в мозге показал, что ACE2 на нервных клетках есть, особенно в зонах, которые связаны с тонусом сосудов. Исходная точка регулирования системы – оценка давления крови, протекающей через почки. Т.е., чтобы фильтрационная функция почек реализовалась качественно, важно, чтобы на входе в приносящие артериолы, давление было примерно 70 мм ртутного столба. Если давление падает, тогда фильтрационная функция почек снижается, а это приводит к отравлению организма мочевиной и прочими отходами обмена веществ.

**ACE2** (ангеотензинпревращающий фермент 2 типа)– компонент регуляции кровяного давления.

**ACE1** – плавает в крови. **ACE2** – мембраносвязывающий. Он и является мишенью коронавируса, он же находится на мембране нейронов, которые оценивают давление крови в мозге (зона гипоталамуса).

### Лечение коронавируса по фазам инфекции

- **Ранняя фаза:** достаточно симптоматических средств, например, поливитаминов и парацетамола.
- **Вторая фаза:** альвеолы повреждены, возникает симптом «матового стекла». Здесь вирус может вырваться в кровоток. Здесь применяют стероиды.
- **Третья фаза:** тотальное воспаление, системные повреждения, цитокиновый шторм. Чтобы определить уровень воспаления, смотрят на ферритин – если его концентрация подскакивает, значит, в организме идет мощная воспалительная реакция

## **Триединство коронавируса: активация иммунной системы, тотальное воспаление и интервенция вируса внутрь организма**

Вирус проникает, активируется система положительной обратной связи. Она дает заработать провоспалительной системе, однако после должны заработать T-хелперы 2 типа, клоны В-лимфоцитов. Появляются антитела. Антитела метят вирусы, макрофаги фагоцитируют частицы вируса. Это правильный исход, не приводящий к системному воспалению.

**Т-киллерный иммунитет.** Т-киллер способен настроиться на антигены коронавируса, появятся клоны CD8 клеток, которые будут убивать зараженные вирусами клетки. Т-киллеры работают параллельно с системой антительного иммунитета. Эти два направления – благоприятный исход.

Неблагоприятный исход: чувствительность понижена. Происходит это на фоне возрастных изменений или хронических заболеваний.

Если производство антител опаздывает, а в крови много антигена, атакуются иммунные комплексы. Идет реакция на них. Сосуды сильно страдают. Также страдают почки – из-за комплексов антител с антигеном вируса. Повреждение сосудов приводит к нарушению снабжения кислородом. Возникает ишемия. Риск тромбоза крайне велик при тяжелом течении коронавируса, есть даже инсультоподобная симптоматика.

### **Способы остановки цитокинового шторма**

- Использование глюкокортикоидов (иммуносупрессоры)
- Использование препаратов точечного действия. Например, тех, которые мешают ИЛ6. Т.е. моноклональные антитела к ИЛ6 и его рецепторам.
- Антительный подход. Антитела, блокирующие С5а.
- Использование ингибиторов С5а-рецепторов. (авакопан). Этот препарат еще не прошел всех этапов оформления.
- Вакцина.

**Спутник V** – аденовирусный не размножающийся вектор. Аденовирусы – вирусы, вызывающие слабый насморк. В данном случае, в этот вирус внесен ген спайкового белка коронавируса. Эти неспособные к размножению частицы вируса и вводятся в организм, попадают в клетки, генерируют спайковый белок, формируются антитела, которые в дальнейшем защитят уже от самого коронавируса.

**ЭпиВакКорона** – вакцина, разработанная центром «Вектор». Данный препарат не содержит вирусных частиц. В нем – 3 синтетических фрагмента спайкового белка. Эта вакцина будет рекомендована для пожилых людей, а также людей с хроническими заболеваниями.

«Цельноклеточная» убитая вакцина – цельная вирусная частица коронавируса. Самый классический вариант вакцины. Высока вероятность побочных эффектов.

Мировые разработки – ДНК и РНК-вакцины. Т.е. в качестве препарата – фрагменты вирусных нуклеиновых кислот.

**Вакцина AstraZeneca** - это тоже аденовирусная вакцина, как и Спутник. Из-за побочных эффектов испытание вакцины остановили.

### **Китайские вакцины**

Среди них – вакцины, содержащие убитую вирусную частицу. Также вакцины на аденовирусном векторе. Похоже на российские разработки.

## Лекция 10. Грипп и коронавирус

### Вирус гриппа

Вирус гриппа относится к **ортомиксовирусам** (от слова **муцин** - слизь и слова **микса** - сопля). Это оболочечный вирус с липидной мембраной. Внутри мембраны – **гемагглютинин**, белок, отвечающий за присоединение к клетке, **нейраминидаза** (обеспечивает отделение от клетки-мишени), **белок М2** – ионный канал, реагирующий на закисление среды, а также **рибонуклеопротеид** ( (-) РНК, окруженная белковыми молекулами), т.е., это не цельная молекула РНК, а 8 «хромосом». Отсутствие полноценной молекулы РНК обеспечивает изменчивость вируса. Ортомиксовирусы присоединяются к **муцину**.

В центре вируса – сам **нуклеопротеид**. В конце каждой «хромосомы» - полимеразный комплекс из 3 белков. Это РНК-полимераза, которая при попадании в клетку запускает синтез (+) РНК.

8 фрагментов вирусной РНК кодируют 11 белков. Среди перечисленных выше, есть белок **NS1** – он подавляет иммунную систему хозяина, в частности, реакцию захваченной клетки на вирусную РНК, т.е. ингибирует синтез интерферона. Многие вирусы противостоят данному механизму. Белок **PB1-F2** вызывает гибель митохондрий (как в клетке зараженной, так и в макрофагах). Процесс уничтожения митохондрий макрофага, следовательно, и его самого, способен привести к цитокиновому шторму, так как в момент отравления макрофаги продуцируют цитокины.

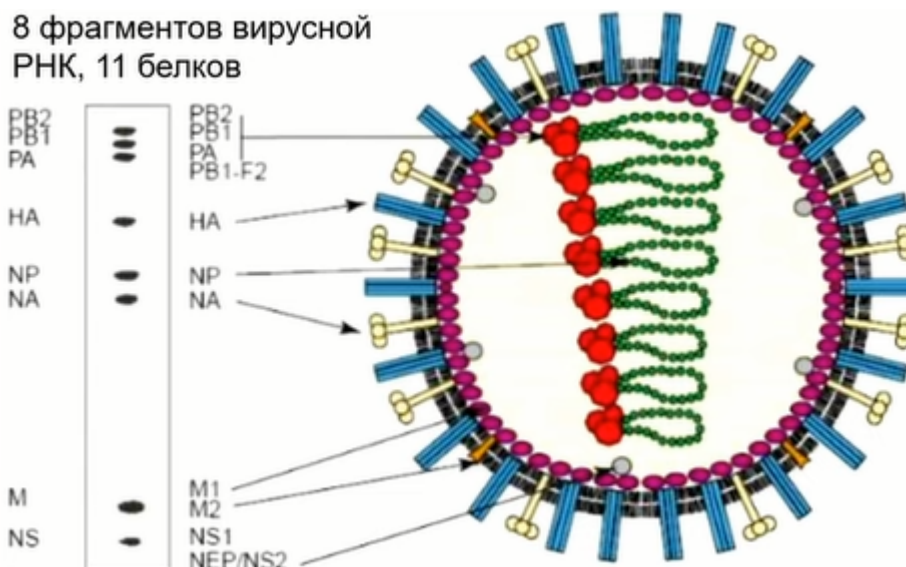


Рис.10.1 Схема строения вируса гриппа. Фрагменты вирусной РНК

Важно: у вируса гриппа сразу есть фактически все белки, необходимые для размножения. В отличие от коронавируса. Поэтому грипп размножается гораздо быстрее.



По свойствам нуклеопротеида, внутри группы вирусов гриппа, выделяют 4 рода:

- **Грипп А** – наиболее опасный для человека, он вызывает эпидемии и пандемии.
- **Грипп В** – может вызвать эпидемию, но не вызывает пандемии. Менее опасен.
- **Грипп С** – отдельные вспышки заболевания, неярко выраженные симптомы.
- **Грипп D** – встречается у парнокопытных. Для человека не опасен.

Птицы – главный переносчик вируса, а также резервуар, в котором происходит **антигенный шифт** – перемешивание различных линий вирусов и возникновение новых сочетаний. Из-за изменчивости штаммов вируса, гриппом мы бодем неоднократно, так как иммунитет в организме вырабатывается к определенному штамму.

### Классификация вируса

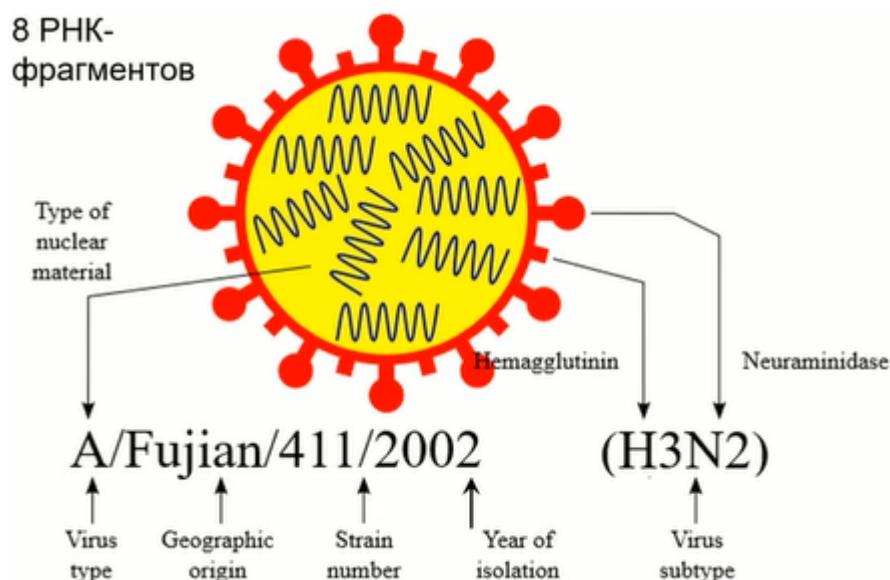


Рис. 10.2 Схема обозначения фрагментов вируса гриппа по его классификации

**Название вируса формируется из нескольких частей:**

1. Тип вируса (А,В, реже С)
2. Место, где появился вирус
3. Линия
4. Год появления
5. В скобках – вариант гемагглютинаина и нейраминидазы

Гемагглютинин встречается в 18-ти вариантах. Нейраминидаза – 11 вариантов. У человека особо важное значение имеют: гемагглютинин 1, 2, 3; нейраминидаза 1 и 2.

## Изменчивость вируса

- **Антигенный шифт** – этот процесс возникает из-за перетасовки восьми РНК внутри вируса. Если в конкретном организме оказались два вируса, то они, заразив одну клетку, могут создать новую комбинацию с новыми свойствами. Характерно для вируса А.
- **Антигенный дрейф** – более медленный процесс мутации, который создает новые типы гемагглютининов и нейраминидаз. Оба эти белка мутируют у гриппа А, для гриппа В характерна мутация только гемагглютинина.

## Свиной грипп (2009)

Начало: объединение трех вирусных вариантов ( H1N1(свиной грипп) + H3N2(сезонный человеческий грипп) + птичий грипп). Произошла эта рекомбинация в организме свиньи. Получился вирус, содержащий 4 молекулы из классического свиного гриппа, 2 молекулы из человеческого гриппа и еще 2 – из птичьего. После: это сочетание объединилось с европейским свиным гриппом (птичеподобный свиной грипп). Этот «микс» дал большой всплеск – до 1 млрд зараженных. Смертность – 20.000.

ВОЗ постоянно мониторит, каким гриппом болеет население. Мониторинг – по неделям. Обусловлено это как раз изменчивостью вируса. ВОЗ пытается спрогнозировать дважды в год распространение конкретных типов гриппа, чтобы выдать тотальные рекомендации и обеспечить страны всего мира талонными штаммами для вакцин.

## Жизненный цикл гриппа и коронавируса

В случае гриппа – клеток-мишеней очень много, больше, чем у коронавируса, так как грипп проникает через муцин. Т.е. грипп быстрее и эффективнее проникает в организм. Грипп поражает бронхи, вызывая воспаление. Гриппу не нужен синтез белков с нуля. У гриппа многие белки уже есть. Грипп эффективнее, чем коронавирус, подавляет иммунные реакции. По этим пунктам грипп опаснее. Однако, есть важный аспект, который делает коронавирус очень опасным: **специфическое повреждение альвеол.**

## Цикл жизни вируса гриппа

Вирусная частица целиком захватывается. Вирусная РНК выходит в цитоплазму и переносится в ядро. После – запускается процесс трансляции и копирование вирусной РНК. Вирусные белки собираются на мембране комплекса Гольджи, на мембранах эндоплазматической сети. В итоге они оказываются на клеточной мембране. Сюда заходит вирусная РНК – вирусная частица отпочковывается от зараженной клетки. Клетка-хозяин погибает.

## Сиаловая кислота

Молекула, по которой происходит связывание гемагглютинина.

На схеме левом нижнем углу изображена схема строения данной кислоты. Сиаловая кислота обеспечивает отрицательный заряд на поверхности клеток. Этот заряд важен для нормального функционирования многих клеток. Присутствие сиаловой кислоты также важно для поддержания воды на поверхности клеток.

Сиаловая кислота и некоторое количество углеводных остатков формируют **олигосахариды**, которые, в свою очередь, могут соединиться с липидами. Тогда получаются **гликолипиды**. Если же этот комплекс соединяется с белками – **гликопротеиды**.

**Муцин** – белковая основа, с которой связаны олигосахариды и сиаловая кислота на конце, с которой взаимодействуют молекулы воды.

На схеме мы видим структуру, характерную для кишечника птиц, точнее, для муцина, который в нем присутствует. Мы видим, что существует 2-3 связь сиаловой кислоты и галактозы. По этой связи и работает вирусная нейраминидаза. В случае с бронхами человека, связь была бы структурно другой и составляла 2-6 связь сиаловой кислоты и галактозы.

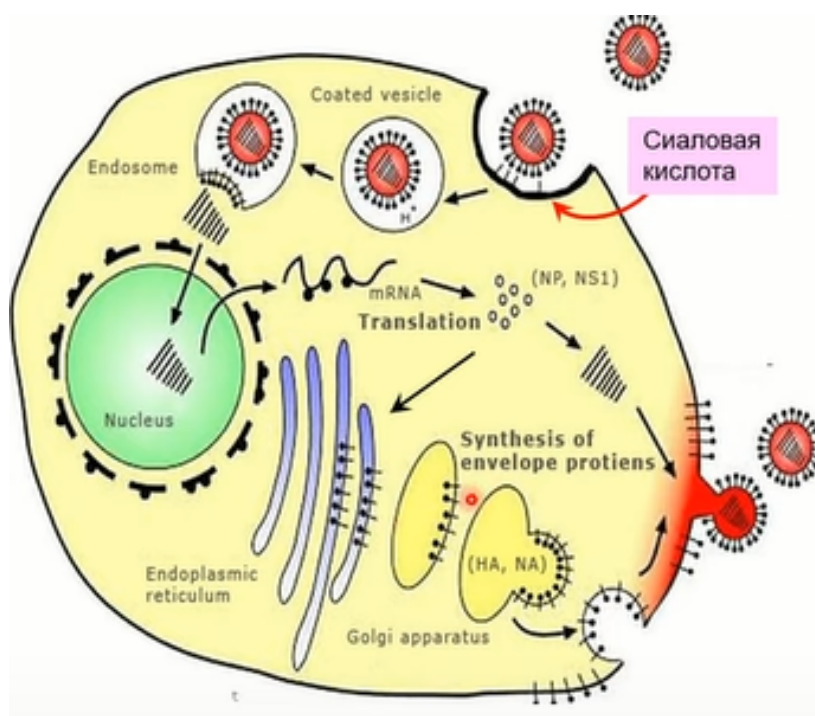


Рис.10.3 Схема жизненного цикла вируса гриппа А.

### Пример значимости сиаловой кислоты

**Сиаловая кислота** формирует отрицательный заряд на стенках эритроцитов. Следовательно, в кровотоке эритроциты отталкиваются друг от друга. Это

предотвращает слипание, или агглютинацию. Если организм заражен гриппом, за счет гемагглютинаина вирус может проникать между эритроцитов и обеспечивать их слипание. Если в крови есть антитела к вирусу, то они соединяются с вирусными частицами, соответственно, агглютинации не произойдет.

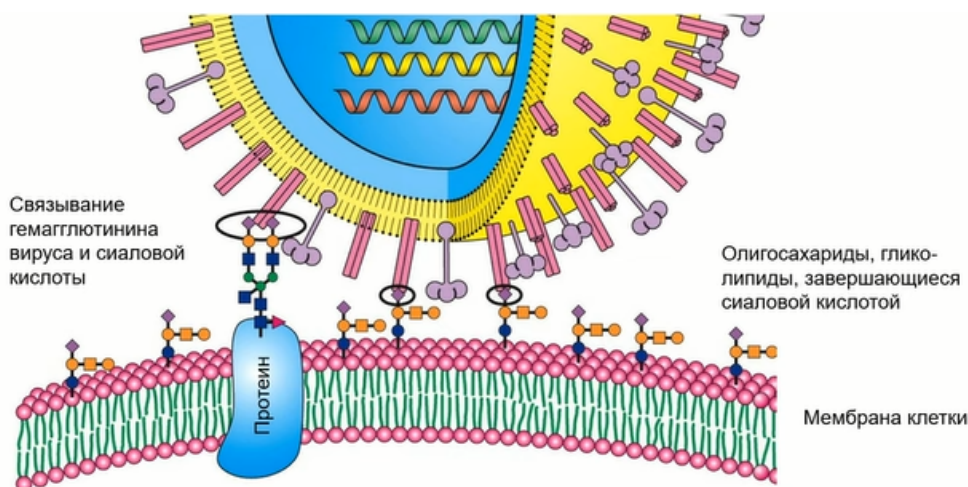


Рис. 10.4 Схема, изображающая роль сialic acid в процессе жизнедеятельности вируса.

Вирус гриппа присоединяется к сialic acid с помощью гемагглютинаина. Дальше – эндоцитоз вирусной частицы, формируется пищеварительная вакуоль, клетка пытается разрушить вирусную частицу. Для этого клетка использует протеазы, а также снижает pH в вакуоли. Становится больше ионов водорода, происходит **закисление**. Так вирус чувствует, что он внутри клетки. Запускается слияние мембраны вируса с мембраной эндосомы. Молекулы РНК переходят в ядро клетки, где запускается **репликация**.

На молекулярном уровне: когда появляются протеазы, резко меняется конформация гемагглютинаина, т.е. те его участки, которые обеспечили присоединение к сialic acid, не нужны, меняется конформация. В игру вступают другие участки, которые соединяются с мембраной. В итоге две молекулы гемагглютинаина разрывают мембрану клетки, формируется канал прохода в цитоплазму.

### Терапия

- Функцию гемагглютинаина можно блокировать. На данный момент, есть научные работы, описывающие молекулы-блокаторы конформационного перехода гемагглютинаина. Лекарство на основе таких молекул сможет помочь в борьбе с гриппом.
- Ингибиторы размножения вируса.

Чтобы ингибировать размножение, нужно заблокировать закисление вирусной частицы. Сначала ионы водорода появляются в эндосоме, так как это делает сама клетка. Однако, чтобы активировалась вирусная частица, важен проход ионов водорода

внутри капсида. Это обеспечивается M2 белком в структуре вируса. Если заблокировать этот белок, можно предотвратить размножение вируса.

Препараты, основанные на данном механизме: ремантадин. Однако мутации вируса мешают функционированию данного препарата, потому сейчас он не используется.

### Проникновение вирусной РНК в ядро

#### Кэпирование:

Чтобы информационная РНК могла выполнять свою функцию, к 5- концу РНК присоединяется **метилированный гуанин монофосфат (КЭП)**. На 3- конце мы видим **полиаденилирование**, т.е. многократное повторение **аденазина**. Кэпирование – процесс противостояния вирусным частицам. Чтобы процесс кэпирования произошел, необходим ряд ферментов в самом начале транскрипции.

Вирусы могут создавать аналоги КЭПа (такие как коронавирус), другие вирусы, как вирус гриппа, «крадут» КЭП у информационной РНК клетки. Чтобы осуществить эту кражу, РНК вируса проникает в ядро. Для этого один из трех белков полимеразного комплекса осуществляет разрезание информационной РНК хозяина, КЭП пересаживается на вирусную РНК. В полученной форме вирусная РНК может запустить синтез белка.

У коронавируса есть аналог КЭПа. (+) РНК коронавируса кэпирована **2 О-метилированной рибозой**. Этот КЭП мешает РНКазам хозяина, с помощью которых он может уничтожить чужеродную РНК. Наличие такого чуждого КЭПа, тем не менее, идентифицируется пораженной клеткой – для этого существуют **толл-подобные рецепторы**. Эти рецепторы активируют интерфероновую систему. Однако, коронавирусы умеют бороться с интерферонами. Поэтому коронавирус в ядро не проникает.

Следовательно, препарат, основанный на ингибиторе кражи КЭПа, внесет большой вклад в лечение вируса гриппа. Один из таких – **балоксавир**. Однако в 2019 году появились исследования, в которых говорилось, что на фоне массового использования **балоксавира**, вирус обретает резистентность.

Вирусная частица отпочковывается от клетки. В момент отпочковывания гемагглютинин формирует связи с сиаловой кислотой. Чтобы вирусная частица полностью отделилась, нужно эту кислоту отрезать от олигосахарида клетки. Это делает **нейраминидаза**. Вирус легко заражает клетку. Но в момент отделения, связь с сиаловой кислотой становится обузой. Для этого и нужна нейраминидаза.

Подробнее о процессе: вирусная РНК запускает синтез белков. Дальше белок нуклеопротеида возвращается в ядро и соединяется с вирусной РНК. Тут начинает работать НЭП-белок (экспортный белок), который осуществляет экспорт комплекс РНК и нуклеопротеидного белка в цитоплазму. Дальше комплекс идет к клеточной

мембране, где уже находятся гемагглютинин, нейраминидаза и M2. Матриксный белок подходит самостоятельно.

Вирус гриппа оказывает весомое давление на иммунную систему. За это отвечают 2 белка: NS2 и PB1-F2. Их активность – причина тяжелых вариантов течения болезни. NS2 блокирует работу системы интерферона. PB1-F2 воздействует на митохондрии, повреждая их и убивая.

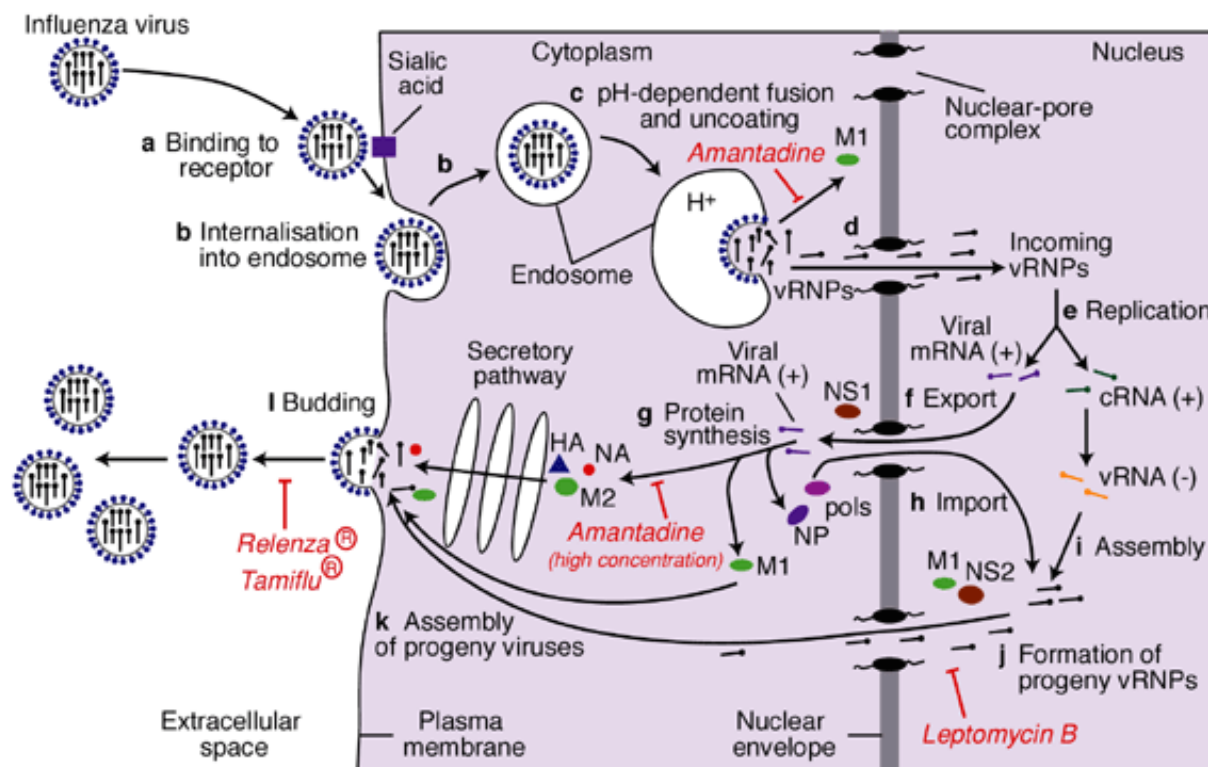


Рис. 10.5 Молекулярная схема проникновения вируса гриппа в клетку

**Гемагглютинин и нейраминидаза** – конкуренты. Гемагглютинин присоединяет вирусную частицу к сиаловой кислоте, нейраминидаза, наоборот, от нее отрезает. Следовательно, должен быть баланс функционирования данных факторов. Если, например, нейраминидаза ведет себя активнее, тогда вирус не может присоединиться к клетке-мишени. Если наоборот, гемагглютинин сильнее, тогда вирус не может отпочковаться от клетки.

### Лечение гриппа и коронавируса

В случае с коронавирусом, нет реальной возможности синтезировать специфические препараты. Поэтому используются противовоспалительные (глюкокортикоиды), антикоагулянты и антифибрзные препараты.

### Эпидемия испанки

1918-1920

Погибло от 50 до 100 млн человек. Заражены почти треть населения Земли.

Испанский грипп был опасен тем, что инфекция развивалась крайне быстро. Человек мог умереть спустя сутки. Возрастной ценз не работал. Инфекция вызывала отек легких, затем повреждение альвеол, после – легочное кровотечение, кровавый кашель, нарушение снабжения кислородом.

Грипп крайне опасен – он действует на иммунитет, он способен уничтожить макрофаги и т.д. Вторая волна испанки была самой смертоносной. Предполагается, что дело в мутации. В случае с коронавирусом мощных мутаций не наблюдается, вторая волна ненамного ярче и сильнее первой.

Почему вирус испанки исчез? Один из вариантов – формирование коллективного, или стадного иммунитета.

1997 год. Йохан Халтин эксгумировал из вечной мерзлоты на Аляске тело женщины, умершей от испанки. Врач взял фрагмент ее легких и выделил вирус. В 2002 году вирус полностью восстановили. В 2007 году выходит статья, в которой говорится, что все приматы, которым ввели восстановленный вирус испанки, умерли от последствий мощнейшего циткинового шторма.

Грипп никуда не уйдет. Важно его отличать от других ОРЗ. Существуют аденовирусы, риновирусы и т.д. Все они вызывают слабые инфекции. 75% людей болеют гриппом бессимптомно, однако с первых часов они разносчики. Повреждение дыхательных путей происходит в первые же часы, макрофаги погибают. Симптомы гриппа резко отличаются от симптомов других ОРЗ, они более выраженные и сильные

### **Образование поликлональных антител**

Это происходит, когда человек переболел гриппом. Т.е. антигенов, которые попадают в поле зрения иммунной системы, становится больше. Формируются антитела и к нейраминидазе, и гемагглютнину, и т.д. В случае вакцины, например, если она направлена только на гемагглютнины, набор антител будет значительно ниже.

Важно: снижение количества антител – не знак потери иммунитета. Всегда есть В-клетки памяти и т-хелперы памяти, а также т-киллеры.

## Лекция 11. Иммуитет и вирусы герпеса

### Семь основных групп вирусов по Дэвиду Балтимору:

- (I) Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК и не имеющие РНК-стадии (герпесвирусы, поксивирусы, паповавирусы и мимивирус).
- (II) Вирусы, содержащие одноцепочечную ДНК. В этом случае вирусы всегда положительной полярности. Например, парвовирусы.
- (III) Вирусы, содержащие двуцепочечную РНК (например, ротавирусы).
- (IV) Вирусы, содержащие одноцепочечную РНК положительной полярности (например, коронавирусы).
- (V) Вирусы, содержащие одноцепочечную РНК негативной полярности.

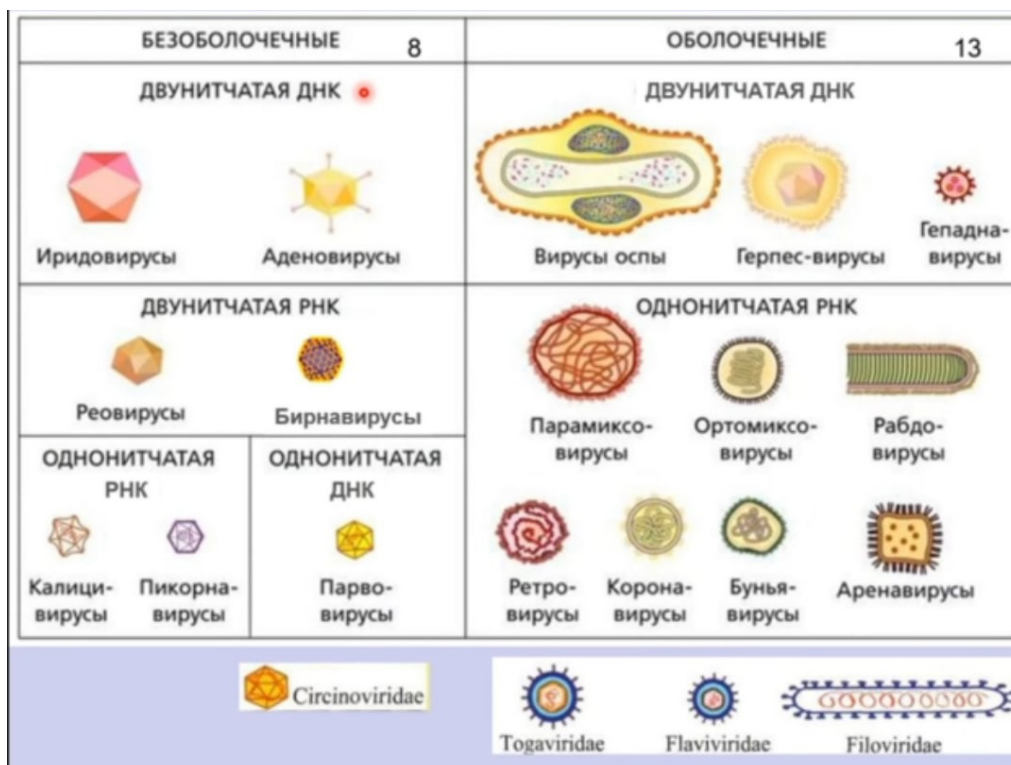


Рис. 11.1 Классификация вирусов.

Здесь герпесвирусы входят в группу оболочечных, т.е. помимо капсида они имеют мембрану, в которую встроены вирусные белки, обеспечивающие присоединение вируса к клеткам-мишеням.

Герпес-вирусы многочисленны. Наиболее известен простой герпес, это первый и второй вариант герпес-вирусов, которые вызывают простуду на губах, губной герпес, а также генитальный герпес.

Есть третий тип герпесвирусов, которые вызывают у детей ветряную оспу, а у взрослых – опоясывающий лишай. Есть также четвертый тип, он же вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и пятый тип – цитомегаловирус. Это те вирусы, которые будут разобраны в данной лекции.



**Герпесвирусы** (*лат. Herpesviridae*) – большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающие разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий и рыб. Отличительным признаком вирусов этого семейства является скрытое нахождение в клетках, персистируя (сохраняясь) неограниченно длительное время бессимптомно, без проявлений.

### Этимология (происхождения) слова «герпес».

Оно происходит от латинского *herpo*, что означает «ползать». В связи с этим люди, которые изучают рептилий и амфибий, называются герпетологами, но к вирусу герпеса они отношения не имеют. Вирус герпеса назван так из-за своего поведения: он продолжительное время обитает в организме без проявлений, а после «выползает», особенно заметно, когда он выползает на кожу. Эти реактивации происходят, когда состояние организма по тем или иным причинам ухудшается: переутомление, стресс, простуда и иные причины.

**Герпес вирус первого типа** – губной вирус, который требует срочного применения ацикловира, чтобы остановить развитие инфекции. Сам вирус при этом находится глубоко в организме, как правило в спинномозговых ганглиях, ганглиях тройничного нерва, а также в нервных клетках.

Вирус, находясь в клетке латентно, сложно с ней взаимодействует. Как минимум, сама клетка переводит вирус в латентное, скрытое состояние. В тех клетках, где вирус находится длительное время, его цикл размножения разрывается, т.е. почти не синтезируются полноценные вирусные частицы. Если же происходит реактивация, могут быть поражены самые разные системы, как кожа, так и соединительная ткань и эпителий дыхательных путей. Вирус герпеса остается в организме человека навсегда.

Реактивации вируса герпеса могут привести даже к летальному исходу. Это чаще всего происходит при остром инфицировании, когда вирус убивает клетку-мишень. Или же когда вирус меняет состояние клеток организма, что может привести к онкологическим заболеваниям или нейродегенеративным заболеваниям по типу Альцгеймера и Паркинсона.

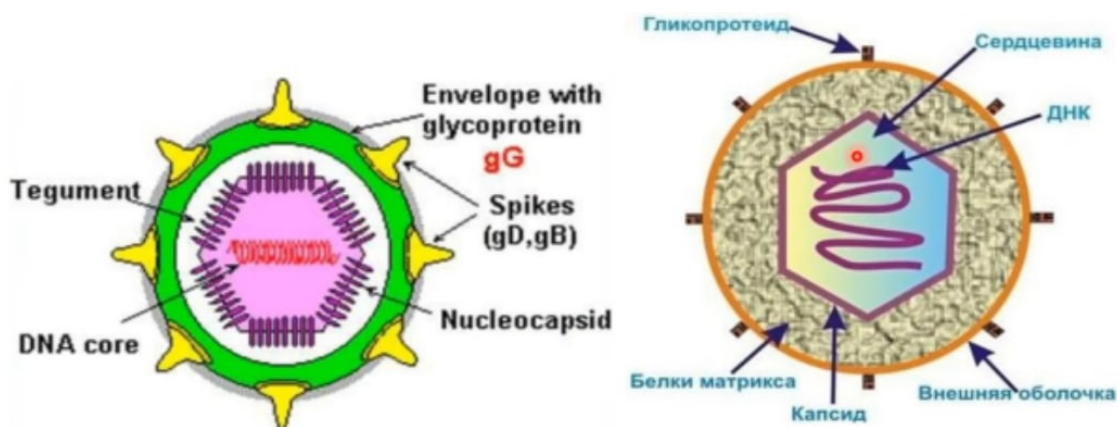


Рис. 11.2 Строение герпесвирусов.

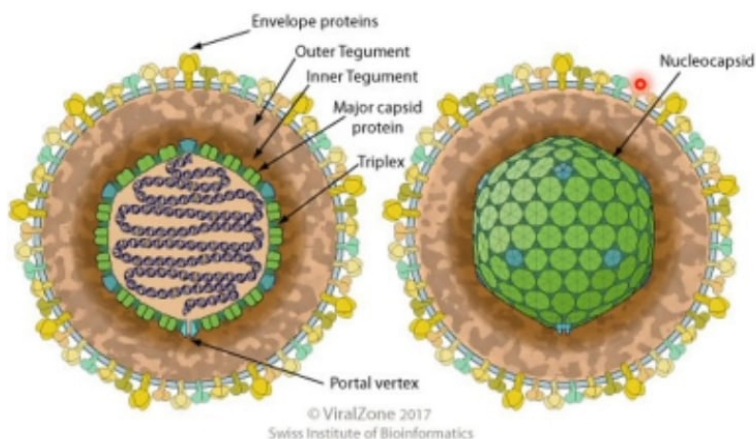


Рис. 11.3 Строение герпесвирусов.

Герпесвирус небольшой (180-200 нм), но тем не менее больше, чем коронавирусы (100 нм).

Герпесвирусы богаты белковыми молекулами. Внутри вирусной частицы обнаруживается около 40 типов белков. В центре вирусной частицы находится кор, он же сердцевина, т.е. зона, где содержится ДНК. Здесь 80 генов, т.е. вирус богат генетическим материалом. Например, у ВИЧ лишь около 10 генов. Назначение многих генов герпеса до сих пор неизвестно. Скорее всего, с помощью этих генов вирус взаимодействует с клеткой-хозяином, внутри которой длительное время персистирует. Кор окружен капсидом, т.е. оболочкой. Оболочка состоит из отдельных капсомер (150 шестиугольных конструкций и 12 пятиугольных). После следует текумент, или аморфный белковый слой. Здесь и встречается огромное разнообразие белков. Снаружи – мембранная оболочка, в которой находятся гликопротеиновые шипы, обеспечивающие присоединения к клеткам хозяина. Важно, что шипы настроены к самым разным рецепторам клетки, в отличие от того же коронавируса, гликопротеиновые шипы которого настроены на ангиотензин превращающий фермент 2 типа (Ag 2). В связи с этим мишеней у герпеса больше.

У домашних животных могут быть герпетические заболевания, в частности у крупного рогатого скота. Например, ринопневмония лошадей и болезнь Ауески. Болезнь Ауески характеризуется поражением центральной нервной системы, навязчивым патологическим зудом и приводит к гибели животного. Особую опасность герпесвирусы представляют для свиней.

### Типы герпесвирусов

**Альфа-тип вирусов** герпеса длительно персистирует в нервных клетках, прежде всего в сенсорных клетках спинномозговых ганглиев.

Четвертый тип и восьмой тип вирусов герпеса относятся к **гамма-типу**, который «укрывается» в В-лимфоцитах.

Герпес вирусы 5, 6 и 7 типов относятся к **бета-типу**. Из них наиболее известен цитомегаловирус. Эти клетки длительно персистируют в эпителиальных клетках.

Реактивация сопровождается возможностью заразить других людей. Реактивация может абсолютно незаметной, отчего человек может и не знать, что является носителем вируса.

### Вирусы простого герпеса: ветряная оспа, губной и генитальный герпес.

Для всех из них характерно, что первичное заражение происходит через эпителий поверхностный (губной и генитальный герпес) или через эпителий дыхательных путей (ветряная оспа). После вирус заселяет нервные клетки спинномозговых ганглиев или ганглиев тройничного нерва. Находясь в них, он периодически выходит на периферию, а именно на кожный покров.



Рис. 11.5 Жизненный цикл герпесвирусов 1 типа

Вирусная частица присоединяется к клетке-мишени с помощью гликопротеидов мембраны, которые взаимодействуют с белками-мишенями на поверхности клетки-хозяина. Далее происходит разрыв мембранной оболочки вируса, содержимое мембраны попадает в цитоплазму клетки-мишени: **капсид** и **тегумент**. Капсид движется к ядру клетки и присоединяется к ядерной поре. После ДНК вируса инъецируется в ядро клетки-хозяина, кариоплазму. Здесь вирус реплицирует вирусную РНК и собственную ДНК.

Вирус приносит с собой в клетку все необходимые ферменты, в частности ДНК-зависимую ДНК-полимеразу, и с помощью нее копирует вирусную ДНК. Эта полимераза является мишенью антигерпетических препаратов (ацикловир и т.д.) Вирусная ДНК создает вирусную РНК, РНК выходит в цитоплазму и присоединяется к рибосомам. В этот момент происходит взаимодействие клетки и вируса, вирус

выбирает путь: инфекция будет развиваться в остром варианте или в формате латентного персистирования.

Если вирус переходит в скрытое состояние, вырабатываются протеины латентного состояния, которые замедляют следующие стадии развития вируса и инфицирования. Если идет активное инфицирование, появляются новые вирусные РНК и белки, которые запускают интенсивный синтез капсида. Вирусная ДНК, которая скопирована, с помощью механизма, называемого воротным, входят в капсид.

После капсид приобретает мембрану. Для этого нужен третий поток вирусной информационной РНК. Мембрана, окружающая новый вирус герпеса, – это мембрана ядерной оболочки. Готовый вирус выходит в каналы эндоплазматической сети. Вирус путешествует по организму внутри везикулы, проходит через комплекс Гольджи, а там снова находит цель и цикл повторяется.

Вирусу не нужны белки хозяина и т.д. Самый важный момент – выбор пути.

Вирус герпеса может присоединиться почти к любой клетке в связи с тем, что его целью являются **белки клеточной адгезии**. Это те белки, с помощью которых наши клетки контактируют друг с другом, формируют клеточные комплексы и ткани. Следовательно, они очень распространены.

**Нектины** – самая известная группа белков клеточной адгезии, широко распространена.

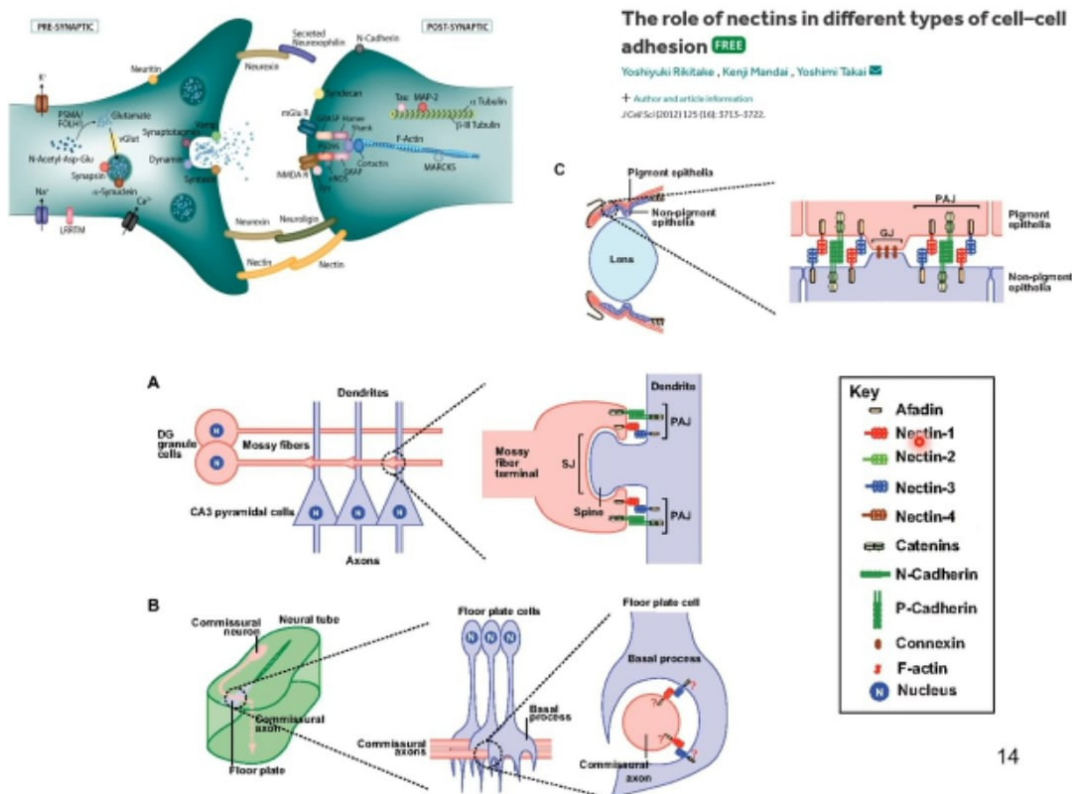


Рис. 11.6 Роль нектинов в формировании разных типов клеточной адгезии

## Герпесвирус 1 типа

Основным источником заражения являются поцелуи, когда через микротрещинки вирус проходит в организм. Сначала заражение идет через соединительную ткань. Первичное заражение происходит остро, с подъемом температуры и лихорадку. Дальше через белки клеточной адгезии вирус проникает в чувствительный отросток сенсорного нейрона. В случае нейронов он переходит в латентное состояние. Первичное инфицирование создает антитела, иммунитет продуцирует т-киллеры. Инфекция сдерживается. Если иммунная система ослабла, то вирус снова проявит себя и случится воспаление.

### Причины активации:

1. Нарушение работы иммунной системы;
2. Цикличность в состоянии вируса в нервной клетке (если вирусных частиц стало много, и иммунная система не может сдержать наплыв).

Кроме возвращения в периферические ткани вирус может попасть в центральную нервную систему и заселить головной мозг (1 тип) или спинной мозг (2 тип, генитальный герпес). Помимо контактного варианта есть возможность передачи воздушно-капельным путем.

Превращение вируса из латентного в активный является ключевым вопросом исследований его жизненного цикла. На данный момент не все детали ясны.

Общий механизм: Губной герпес персистирует в клетке – клетка и вирус друг с другом «договариваются». В нервных клетках обнаружены специальные белки, которые при проникновении вируса в нервную клетку активно переводят его в латентное состояние. Белковая молекула воздействует на вирусные гены так, что прекращается активное продуцирование вирусных частиц. При этом вирус создает белки, которые меняют статус нервной клетки, в частности делая ее более живучей. Так, вирус мешает образовывать в большом количестве белки главного комплекса гистосовместимости 1 типа, чтобы зараженная клетка не подставлялась под атаку т-киллеров или антител, а также блокирует пути апоптоза зараженных клеток.

Герпесвирусы – древнее семейство вирусов, с которым мы взаимодействуем тысячи лет. Следовательно, произошла взаимная настройка вирусов с клетками человека.

Нервные клетки являются идеальной мишенью для вирусов герпеса, которые могут латентно персистировать и десятки лет, так как нервные клетки не возобновляются. То же касается В-лимфоцитов. И их клоны, заселенные вирусом Эпштейна-Барр, никуда не деваются. Риск развития **нейродегенеративных заболеваний**, таких как болезнь Альцгеймера, обусловлен распространением вируса по нервной системе человека.

Волны реактивации разные. У кого-то реактивация происходит раз в несколько лет, а у кого-то при малейших стрессах и сбоях. Почему – до конца не изучено.

Также вирусная инфекция распространяется на центральные нервные клетки, например, могут участвовать в процессе глиальные клетки, из-за чего происходит нейровоспаление. И это нейровоспаление может взаимодействовать с возрастными изменениями.

Вариантов несколько: взаимодействие вируса с механизмом апополипротеина E – молекулой, которая производит транспортировку холестерина и бета-амелоидов. Аллель этой молекулы (эпсилон 4) создает вероятность развития Альцгеймера. В ранних работах ученых показано, что герпесвирусы являются фактором, повышающим риск развития Альцгеймера, когда есть та самая аллель.

**Ацикловир** (он же Зовиракс), который применяется в качестве препарата против герпеса, является аналогом гуанозина, который блокирует вирусную ДНК-полимеразу, т.е. тем самым блокирует процесс размножения вируса и инфицирования в целом. Данный препарат стал применяться с 1970-х. Открыла этот препарат Гертруда Белл Элайон. В 1988 году в том числе за изобретение препарата получила Нобелевскую премию.

Простым герпесом 1 типа заражены от 50 до 80% населения. Чтобы не допустить заражения, можно вакцинироваться. Эти вакцины не входят в календарь обязательных прививок и используются тогда, когда у человека происходят слишком частые и острые реактивации вируса с целью помочь иммунной системе. Эффект длится пару месяцев или до года, иногда может и не наступить. Важно делать такую прививку при планировании беременности. Острая герпетическая инфекция при беременности может привести к нарушениям эмбриогенеза и развития плода. В случае герпесвирусов альфа риск не такой большой, в случае цитомегаловируса нарушения могут быть очень серьезны.

Нуклеозиды блокируют вирусные ДНК-полимеразы. Они подарены человеку Криптотетией, губкой, обитающей в Карибском море. Говарф Шефер и Белл Элайон работали с этой губкой, внутри которой нашли молекулы, с помощью которой она сама борется с вирусами. Нуклеозиды – база противовирусных препаратов типа ацикловира.

Несмотря на терапию, если заражение произошло, вирус с человеком пожизненно. Прием препаратов и вакцинация помогают сделать реже эпизоды реактивации, а также сделать их менее острыми.

При герпесвирусе 2 типа, генитальном герпесе, не поможет даже презерватив. Поэтому важно следить за реактивациями вируса или вовсе отказаться от половых контактов с целью обезопасить партнера от заражения.

<b>Генитальный герпес у матерей и неонатальная инфекция (H.Blanchier et al., 1994)</b>			
Клиническая ситуация	Распространенность среди матерей с инфицированными новорожденными	Риск неонатального герпеса	Рекомендации
Первичный ГГ во время беременности (за месяц до родов)	Очень редко	++++ 50-70%	Кесарево сечение Ацикловир
Рецидив ГГ (за несколько дней до родов)	+	++ 2-5%	Кесарево сечение Ацикловир
Генитальный герпес в анамнезе (мать или партнер)	++	+ 1/1000 (0.1%)	Культуральное исследование к родам. Вагинальное родоразрешение
Отсутствие проявлений генитального герпеса	+++ (70-80%) 2/3 случаев НГ	+ 1/10000 (0.01%)	Никаких действий, кроме профилактики ЗППП

Рис. 11.7 Генитальный герпес у беременных женщин.

Особую опасность несет реактивация вируса у женщины при беременности или вовсе первичное заражение. Если это первичный генитальный герпес – показано кесарево сечение и активная блокировка вируса препаратами ацикловира. Такой сценарий может привести к неонатальному герпесу у плода, а это приводит к проблемам с нервной системой ребенка. Если герпес в анамнезе и реактивации не происходит, риск неонатального герпеса 1/1000. Нужно наблюдение.

### Ветряная оспа

Это нейротропный вариант герпеса, как и первые два, т.е. он долгое время персистирует в клетках спинномозговых ганглиев. Ветряная оспа попадает в организм воздушно-капельным путем. Первичное инфицирование идет не через кожу, а через слизистую дыхательных путей. По отросткам ганглиев вирус выходит на кожу – в этот момент и возникает характерная симптоматика в виде пузырьков. Пузырьки появляются в основном в грудной части тела. У взрослого человека вирус приводит к опоясывающему лишаю. Опоясывающий лишай сопровождается сильной болью, так как нервные клетки, в которых долгое время персистировал вирус, активируются.

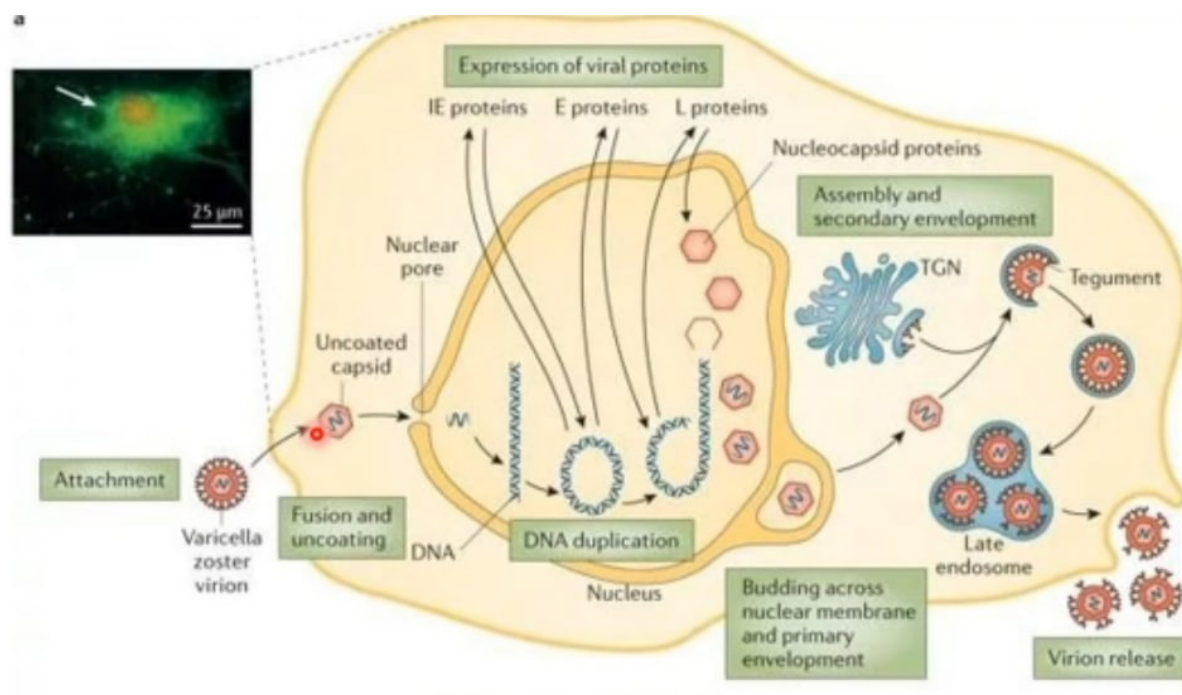


Рис. 11.8 Жизненный цикл герпесвируса ветряной оспы. Вирус Варицелла Зостер.

Рецидивы связаны с возрастным снижением иммунитета. Реактивация ветряной оспы происходит лишь у 20%, т.е. происходит очень редко и не у всех. Ветряная оспа очень заразна. Контагиозность (заразность) – 90-95%. Нуклеозидные препараты снижают реактивацию и предотвращают острый опоясывающий лишай. Полное заживление визикул происходит спустя месяц. Болевые сигналы могут остаться и после заживления. Герпес может перейти и на глаза, вплоть до поражения сетчатки.

### Герпес вирус 4 типа. Вирус Эпштейна-Барр

Инфицирует эпителиальные клетки и В-лимфоциты. Не имеет РНК-стадии. Может служить фактором провокации лимфом (онкология, характеризующаяся неконтролируемым продуцированием клеток иммунной системы). Вирус способен долгое время реплицироваться в В-лимфоцитах, помогая тем делиться и повышая их живучесть.

Симптомы первичного инфицирования: боль в горле, увеличение лимфатических узлов, боли, пониженный аппетит, головная боль, головокружение. Т.е. симптомы почти не отличаются от того же ОРВИ или гриппа.

У половины пятилетних детей регистрируют наличие антител. У взрослых – 90-95%. По данным ВОЗ, около 200 тысяч случаев рака ежегодно ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр.



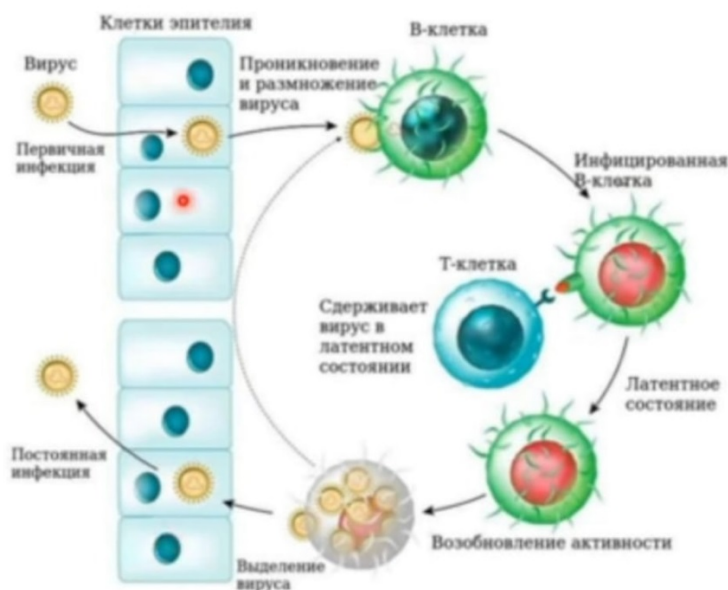


Рис. 11.10 Развитие вируса ВЭБ, процесс инфекции

Первичное заражение происходит через эпителиальные клетки, в частности клетки дыхательных путей, или же через контакт кожи к коже. После первичного инфицирования вирус заражает В-лимфоциты и в них персистирует пожизненно. Чтобы проникнуть в эпителиальные клетки, вирусный белок взаимодействует с интегринами, белками клеточной адгезии. Это запускает слияние вирусной оболочки с мембраной эпителиальной клетки. После попадания в клетку, вирусный капсид разрушается и вирусная ДНК попадает в ядро клетки-хозяина.

При заражении В-лимфоцитов вирус садится не на интегрины, а на рецепторы, связанные с системой комплимента, т.е. молекулы CD21 (рецепторы) работают с вирусом. После при взаимодействии с лимфоцитами начинает работать МНС 2 типа. Дальше вирус проникает внутрь клетки и заражает ее ядро.

Важно, что ВЭБ также может населять нейроны, что в дальнейшем может привести к паркинсонизму. Согласно данным ученых, ВЭБ может привести к онкологии, помогая в развитии опухоли. В частности, вирус помогает в работе гена **MYC**, который способствует развитию рака при повышенной активности, а также притормаживая работу гена **BCL2L11**, который в здоровом организме регулирует клеточную смерть для предотвращения рака.

Наиболее известны с точки зрения онкогенности герпесвирусов **лимфома Ходжкина** и **лимфома Беркитта**. Помимо ВЭБ онкогенны и другие типы герпесвирусов. ВПГ 2 и ВЭБ участвуют в канцерогенезе рака шейки матки.

Для лечения используют **валацикловир**, **ацикловир** и **ганцикловир** (для более активной терапии против цитомегаловируса и ВЭБ).

## Цитомегаловирус (бета-герпесвирус 5 типа)

Ориентирован на эпителиальные клетки, широко распространен. Основная зона поражения – ткани слюнных желез. Маловероятна реактивация. Особую опасность представляет для беременных женщин, так как повышает вероятность негенетических патологий. Контактное заражение. Особенно опасна острая инфекция. Часто (90-95%) симптоматики нет или она не заметна. Вирус способен добраться до лимфоцитов. Наличие вируса можно определить только измерив антитела.

Острая инфекция у беременных в период эмбриогенеза приводит к тяжелым последствиям для плода. У детей маленькие глаза и голова, желтуха, гепатит, пневмония, конъюнктивит, катаракта, пороки сердца и т.д. Смертность детей также повышается – 10% умерших детей до 1 года были заражены. Среди долгосрочных последствий – детский церебральный паралич, задержка в развитии речи, эпилепсия и атрофия зрительного нерва.

В качестве терапии используют антитела против ЦМВ. Это снижает риски повреждения ребенка. В качестве препаратов используют **цитотект** и **неоцитотект**.

## Вирус герпеса 6, 7 и 8 типа

Они ближе к ЦМВ. 8 тип – к ВЭБ. 6 тип может привести к эритеме новорожденных и детей (красные пятна на коже, параллельно с которыми развиваются пневмония, энцефалит и гепатит). Встречаемость 6 типа очень велика. Особо опасен для детей. 6 тип связан с рассеянным склерозом. Вирус мимикрирует с миелином, что и приводит к генезу рассеянного склероза.

### ВГ-7 типа

Связывают с синдромом хронической усталости. Встречается у 85% людей.

### ВГ-8 типа

Ассоциируется с возникновением онкологического перерождения, в частности с саркомой Капоши. Саркома Капоши характеризуется появлением злокачественных новообразований дермы. Была редкой до появления ВИЧ. При ВИЧ данная онкология появляется чаще.

## Лекция 12. Иммуитет и вирусные гепатиты

В отличие от герпесвирусов, которые все близкие родственники, гепатиты не родственники, но они все поражают печень. У них нет сходств в РНК, ДНК или капсидах – их объединяет цель поражения.

### Печень. Функции печени

Печень находится справа под диафрагмой. Печень является самой крупной железой в нашем организме, она весит около 1,5 кг. Когда печень заболевает – это называется гепатитом. Гепатит почти всегда имеет вирусную природу. Смертность от гепатита сопоставима со смертностью от ВИЧ или туберкулеза.

#### Функции печени:

- железа пищеварительной системы, образует желчь, которая необходима для переваривания жиров, очищает кровь, которая идет от ЖКТ;
- производит гормоны (фактор роста), белки иммунной системы, фибриногены, которые связаны с системой свертываемости крови;
- является запасяющей структурой, в которой находятся витамины, ферменты, белки;
- разрушает старые эритроциты, по ходу разрушения которых появляется токсическая молекула билирубин – продукт распада гена гемоглобина. Печень вылавливает билирубин и сбрасывает его в желчь. Так коричневый цвет каловых масс связан с распадом билирубина. Если печень не справляется с билирубином, возникает желтуха (цвет кожи и глаз становится характерного желтого цвета).

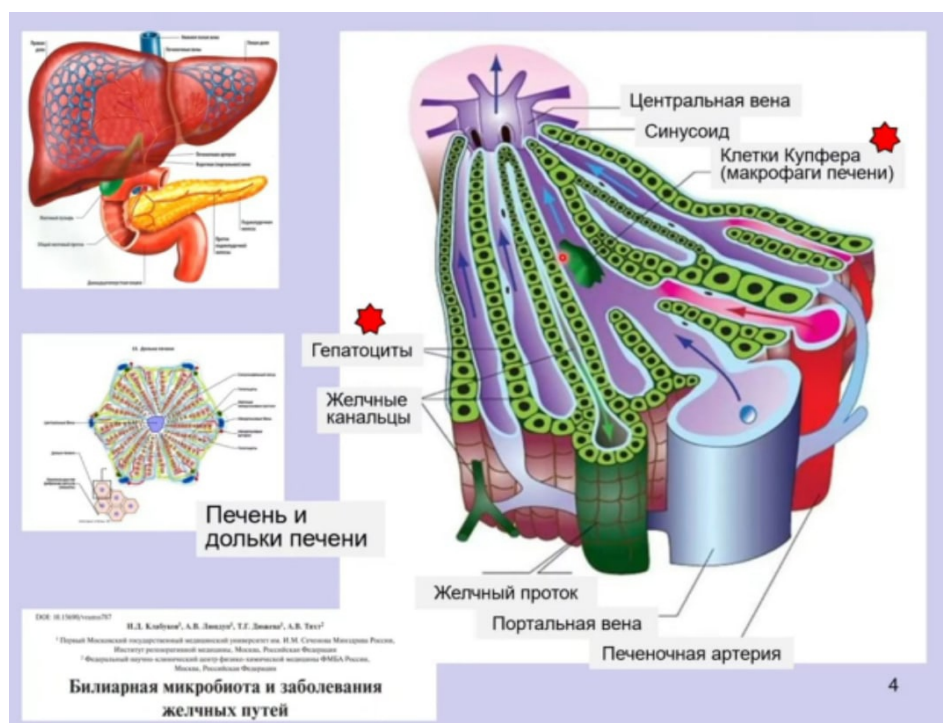


Рис. 12.1 Изображение структуры печени, справа – строение отдельной «доли» печени.

Печень состоит из шестигранных долей. В долях находятся гепатоциты, клетки Купфера (макрофаги печени). Каждая доля получает поток крови, который оттекает от ЖКТ через воротную вену печени. Так же они получают артериальную кровь, и два этих потока смешиваются, проходят через синусоиды, где гепатоциты очищают кровь и сбрасывают отходы в желчные протоки. Желчь собирается и попадает в желчный пузырь, а кровь попадает в центральную вену, после – в вену печени, которая впадает в центральную полую вену. В желчных протоках, которые соединены с ЖКТ, есть своя микробиота. Нормальное функционирование печени – вклад полезных симбиотических бактерий.

### Наиболее распространенные гепатиты

Наиболее широко распространены гепатиты А, В, С, D и E. Из них наиболее важны А, В и С. Вирусы, провоцирующие гепатиты, абсолютно разные. Это и пикорнавирусы, и флавивирусы. Некоторые из них персистируют, т.е. длительное время находятся в организме, как те же герпесвирусы. А и E не персистируют, т.е. организм может от них избавиться и выработать к ним иммунитет. Вирусы А и E объединены также способом попадания в человеческий организм. Человек заражается ими фекально-оральным путем, т.е. через ЖКТ. Вирус А наиболее значим, так как именно он вызывает простой гепатит или желтуху, болезнь Боткина.

В, С, D – попадают в организм паринтеральным путем, т.е. через кровь, реже – половым путем. Гепатит В – ДНК вирус, ретровирус, в ходе цикла использует обратную транскриптазу. Гепатит С – флавивирус, по жизненному циклу похож на коронавирус. Гепатит D – вирус, который присоединяется к инфекции, возникающей «благодаря» гепатиту В, т.е. грубо говоря он паразитирует на гепатите В, использует его белки. Поэтому у гепатита D маленький геном.

### Структурная характеристика вирусов гепатита

Гепатит А – пикорнавирус, безоболочечный с однонитчатой ДНК.

Гепатит В – гепадновирус, оболочечный с двунитчатой ДНК, из которых отрицательная нить полная, а положительная нет.

Гепатит С – флавивирус, оболочечный вирус с однонитчатой РНК.

По Балтимору, гепатиты А и С относятся к четвертой группе вирусов, туда же, куда входят коронавирусы, а В – ретровирус, входит в 6 группу (ретровирусы), куда входит и ВИЧ.

### Вирус гепатита А

Болезнь Боткина. В 1865 С.П. Боткин описал желтуху как инфекционное заболевание. До этого момента считалось, что желтуха – это просто проблемы с печенью или желчным пузырем, например, камни в протоках. После открытия инфекционного происхождения болезни ее стали называть «болезнью грязных рук», т.к. фекально-оральный путь заражения и подразумевает заражение, например, через грязную воду, через зараженную вирусом пищу (неправильно приготовленную).

Особенно высок риск заражения в жарких странах, где уровень гигиены невелик, плюс присутствует дефицит воды.

Билирубин – продукт распада гемоглобина, который является транспортом кислорода в организме. Гемоглобин состоит из белковой и небелковой частей. Небелковая – озотсодержащие кольца, формирующие гем. Гем удерживает двухвалентное железо, к которому присоединяется кислород. При распаде гема возникают токсические соединения, из которых билирубин является наиболее важным. Через желчь, благодаря гепатоцитам, билирубин удаляется, он накапливается. При этом в кишечнике его мало, т.е. каловые массы начинают светлеть, а моча наоборот темнеет – это одни из главных симптомов болезни Боткина (желтухи).

**Источники заражения:** человек, у которого гепатит А проходит в острой форме. Тогда через кишечник вирусы в огромном количестве выделяются в окружающую среду. Особую опасность несут больные с безжелтушными формами болезни, так как они легко могут заразить окружающих, особенно членов семьи.

Инкубационный период вируса – 3-4 недели. Капсид гепатита А химически устойчива, вирус легко выживает даже в кислотном барьере желудка, т.е. неразрушается, проходит в кишечник, где уже через слизистую попадает в кровоток, а оттуда в печень, где внедряется в гепатоциты и начинает размножаться.

**Симптоматика:** диарея, рвота, мышечная боль, слабость, недомогание, увеличение печени, темная моча, светлый кал. При этих симптомах кожа может не желтеть, но это все еще желтуха или болезнь Боткина. Симптомы могут отсутствовать.

Так протекает острая форма заражения или уже ее конец, так как организм способен побороть данную болезнь, после чего вырабатывает пожизненный иммунитет к вирусу. В крови переболевшего человека сначала обнаруживают IgM, а после уже и IgG. Капсид вируса состоит из 60 субъединиц, каждая из них – 4 белковых молекулы, полипептида. Внутри - +РНК с геномным белком.

Прикрепление вируса к гепатоциту происходит с помощью VP1. Объект атаки – альфа 2 микроглобулин клеток печени. Этот элемент синтезируется макрофагами и гепатоцитами. Он – ингибитор протеаз, в частности тех, которые связаны со свертываемостью крови. Т.е. это важный регуляторный белок.

Есть и другие цели вируса. Например рецептор TIM1, который характерен для гепатоцитов, для макрофагов (в частности клеток Гупфера). При таком заражении идет процесс эндоцитоза: вирус садится на белок, происходит захват, получается пищеварительная вакуоль, из которой вирус выходит, и его РНК создает полипептид, который обеспечивает синтез вирусных белков и копирование вирусной РНК. Сборка капсида происходит прямо в клетке.

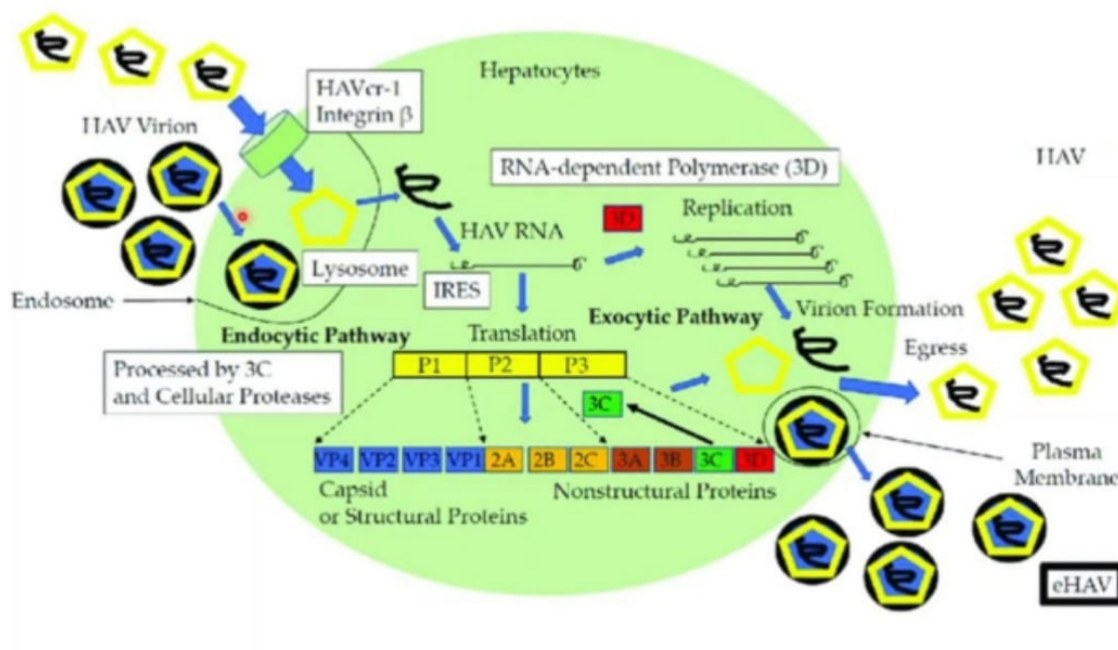


Рис. 12.2 Схема жизненного цикла вируса гепатита А в клетках организма.

Вирус, находясь в гепатоците, не приводит к быстрому разрушению клеток печени, но влияет на их метаболизм, запускается перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышается проницаемость клеточных мембран, нарушается энергетический обмен, на поверхности клетки появляются вирусные антигены. По этим антигенам работает иммунная система, в частности т-киллеры и антитела. После этого запускается уничтожение зараженных гепатоцитов.

80% детей переносят гепатит А бессимптомно.

#### 4 стадии течения гепатита А:

**Инкубационный период:** 15-50 дней

**Продромальная фаза:** 5-7 дней, повышение температуры, тошнота, снижение аппетита, жидкий стул

**Период разгара:** 5-20 дней, желтуха входит в активную фазу в этот период и снижается постепенно

**Период выздоровления** наступает через месяц-полтора. Хроническая фаза не наступает, организм приобретает пожизненный иммунитет.

Лечения специфического в случае гепатита А не существует, т.е. врачи могут только поддерживать организм заболевшего. Сам заболевший должен правильно питаться, больше отдыхать и не допускать стресса.

Также применяется пассивная иммунопрофилактика, когда человек отправляется в командировку в страны, где вероятность заражения крайне велика. Тогда человеку вводят антитела к данному вирусу. Продолжительность сохранения

пассивного иммунитета невелика. Также применяется, когда был контакт с носителем. Также существует активная иммунизация. Если человек за месяц, например, знает о командировке в опасные с точки зрения гепатита А страны, может быть сделана вакцина. Детей рекомендуется вакцинировать только после 2-х лет.

### Гепатит Е

Близкий родственник гепатита А. У них похожий цикл жизни, а также одинаковый способ заражения. Опасность данного вируса выше, чем у гепатита А. Особенно опасен для беременных женщин, как для нее самой, так и для плода. 3 тысячи случаев мертворождения ежегодно связаны с заражением вирусом гепатита Е. В и С пожизненно персистируют в организме. Могут привести к циррозу печени и онкологии.

### Гепатит В

Гепатит В окружен мембранной оболочкой, в нее вставлены структурные белки и капсид, внутри которого – двуцепочечная ДНК. С ней связана полимеразы гепатита В, которая обладает свойствами универсальной полимеразы, т.е. она может делать ДНК на ДНК, ДНК на РНК, РНК на ДНК и т.д. В том числе может выполнять функцию обратной транскриптазы. Является одним из самых маленьких оболочечных вирусов. На поверхности мембраны вируса находятся HBsAg (поверхностные белки) – они являются основной мишенью антител организма. Жизненный цикл вируса такой, что когда вирус размножается в гепатоцитах, производится большое количество поверхностных белков, и эти белки выбрасываются из гепатоцита. Т.е. кроме полноценных вирусов, «частиц Дейна», возникают скопления поверхностных белков, которые служат ловушкой для антител.

Поверхностный антиген вируса гепатита В открыт в 1964 году Барухом Бламбергом. В 1976 году получил Нобелевскую премию за свое открытие.

Вирус очень устойчив. Во внешней среде при комнатной температуре он может сохраняться до нескольких недель. Пользование общей бритвой таким образом может привести к заражению вирусом. В сыворотке крови он может сохраняться до полугода. Инактивировать его можно только сильным нагреванием от 100 до 160 градусов.

-ДНК и +ДНК разные. +ДНК меньше, чем отрицательная. В этой двуцепочечной ДНК выявляют четыре гена: С, Х, Р и S. Они кодируют белки. Ген Р кодирует ДНК-полимеразу, ген S кодирует поверхностные антигены, С – нуклеокапсид, а белок Х связывают с организацией взаимодействия вируса с генетическим аппаратом своего гепатоцита.

Различные гены, которые складываются в цепочку, перекрывают друг друга. Полипептидная цепочка в итоге может входить в состав разных белков, и, например, внутри гена полимеразы прячутся поверхностные белки, а коровый белок (белок капсида) перекрывается полимеразой.

Из-за опасности и необычности вируса прививку от гепатита В важно делать после рождения. С 90-х это делается. Вакцинация производится в течение 1 суток после рождения ребенка.

Белок Е образуется в ходе частичного протеолиза корового белка, белка капсида. Наличие этого антигена является признаком хронического инфицирования гепатитов В. Имеет важное диагностическое значение.

**Жизненный цикл вируса.** К чему он присоединяется? Рецептором для вируса гепатита В является NTCP гепатоцита, т.е. молекула, которая переносит желчные кислоты из гепатоцитов в желчные протоки. Данная молекула крайне специфична для гепатоцитов. Вирус садится на рецептор, мембрана остается, внутрь проходит только капсид с ДНК. Дальше этот капсид садится на ядерную пору, и в дыру проходит только ДНК. Внутри ядра молекула подвергается транскрипции, появляются РНК молекулы, и часть из них используется для синтеза вирусных белков, а часть загружается в создаваемый капсид, чтобы после сформировать зрелую вирусную частицу. На этапе проникновения вируса можно ему помешать. Сейчас ведутся разработки над ингибиторами присоединения вируса к NTCP гепатоцита. Например, пептидные аналоги антител к вирусу гепатита В.

**Булевиридин** выходит на рынок – разработка России и ЕС. Использование данного препарата позволяет предотвратить присоединения вируса к клетке-мишени.

После того, как ДНК проникает в ядро, вирусная РНК-полимераза до конца синтезирует копию отрицательной цепочки, возникает полная двуцепочечная ДНК в кольцевой форме. Она после начинает взаимодействовать с ДНК и РНК полимеразы самой клетки, т.е. используются РНК-полимеразы, которые в самом гепатоците создают информационную и рибосомальную РНК. Они на основе вирусной ДНК начинают формировать, соответственно, вирусную информационную и рибосомальную и прегеномную РНК, последняя поступает внутрь капсида. Сюда же попадает РНК-полимераза, она же обратная транскриптаза.

Когда вирусная частица начинает созревать, вирусная обратная транскриптаза на основе молекулы прегеномной РНК создает –ДНК и +ДНК цепочку, и уже из этого получается зрелая вирусная частица. Т.е. изначально вирус распространяется в ДНК форме, но внутри клетки он функционирует в РНК форме. Загрузка в новую частицу тоже производится в РНК форме, но уже внутри обратная транскриптаза формирует ДНК цепочки.

Таким образом, вирус гепатита В – **ретровирус**, у которого в жизненном цикле присутствуют и ДНК, и РНК молекулы.

Вирус гепатита В крайне контагиозен. Он заразнее ВИЧ в 50 раз. Передается через кровь и сперму, не передается через грудное молоко, пищу, столовые приборы, поцелуи и т.д. Риск – стоматология, маникюр, тату и т.д. Мать может заразить ребенка во время родов, когда мать теряет кровь в большом количестве, и это может инфицировать новорожденного. Если мать заражена, рекомендуется кесарево сечение.



Бытовой путь – зубная щетка, бритва, игла. Для заражения невакцинированного человека вирус должен проникнуть в кровь одним из перечисленных выше путей.

**Протекание инфекции:** в 70% случаев заражение протекает бессимптомно. В 30% острый или подострый гепатит с симптомами, схожими на гепатит А (т.е. желтуху). 5-10% из зараженных получают хроническую форму гепатита. В нескольких процентах случаях случается острая форма печеночной недостаточности с летальным исходом. В частности это касается пожилых людей с ранними патологиями печени. Их вирус поражает молниеносно. Сам вирус не убивает гепатоциты, их атакует и уничтожает иммунитет инфицированного человека.

При острой форме есть фазы преджелтухи и желтухи. Инкубационный период и острый период протекают дольше, чем у гепатита А – полгода каждый период.

Хронизация зависит от иммунной системы. Чем дольше вирус находится в организме в формате острой фазы, тем больше вероятность, что вирусным молекулам ДНК удастся проникнуть в ДНК гепатоцитов, и из-за этого возникает хроническая форма. При хронической форме вирус с помощью Х белка воздействует на функционирование гепатоцитов, например, подавляя процесс апоптоза, делает гепатоциты более незаметными для иммунитета и делает их более устойчивыми к атакам. При этом на фоне изменений есть перспектива онкотрансформации клеток печени. Конечный исход хронического заболевания тяжелый, скорее всего, рак печени.

90-95% пациентов выздоравливают от гепатита.

#### **ДНК вируса в ДНК гепатоцита**

В геном клетки попадает та цепочка ДНК, которая «вываливается» из сформированной вирусной частицы. Весь механизм на данный момент не изучен.

Острый гепатит – 6 месяцев, хронический гепатит может длиться долго. Спустя 20 лет после инфицирования может развиваться цирроз печени. 260 млн человек в мире живут с хронической формой гепатита В. Развитие хронической формы зависит от возраста инфекции. Если заражен новорожденный, то с вероятностью в 90% гепатит будет хроническим. Особую опасность несет присоединение к инфекции гепатита В гепатита D. Острое течение в таком случае ускоряется, и риск умереть от острого цирроза печени резко возрастает.

Если есть риск того, что человек заразился, используют иммуноглобулины в качестве терапии. Раньше для лечения использовали интерфероны, но в связи с огромным количеством побочных эффектов, использование данного препарата устарело и все больше применяется нуклеозидные аналоги (энтекавир и тенофовир). Такая терапия позволяет подавлять репликацию вируса, но не уничтожает его, как и в случае с ВИЧ. Детей вакцинируют в первые сутки после рождения, через месяц и последний раз – через 6. Это дает стопроцентную гарантию.

## Гепатит D

**Вирус гепатита D** – вирус-паразит, который крадет у гепатита B поверхностные белки. Он захватывает формирующийся капсид у вируса B и выходит из гепатоцита. Параллельное протекание инфекции двух вирусов ускоряет цирроз печени.

Вирус D имеет мембранную оболочку, внутри которой находятся белки гепатита B. Присоединение первого к гепатоциту происходит по тому же транспортному белку, который переносит желчные кислоты. После выхода вирусная РНК, связанная с белком вируса гепатита D. Один ген вируса гепатита D формирует аналог корового белка для вирусной РНК, и дальше эта вирусная РНК входит в ядро и копируется с помощью ДНК-полимеразы гепатоцита. Вирус гепатита D заставляет ДНК-полимеразу копировать РНК на основе РНК, что немыслимо. Так гепатит B копирует РНК на основе ДНК. И это обычная история для вирусов. Как вирус гепатита D это делает до сих пор не до конца изучено. Возможно это связано с тем, что РНК вируса гепатита D сложено вдвое, т.е. имитирует структуру ДНК. Заражение вирусом D происходит так же, как и у вируса гепатита B – через кровь.

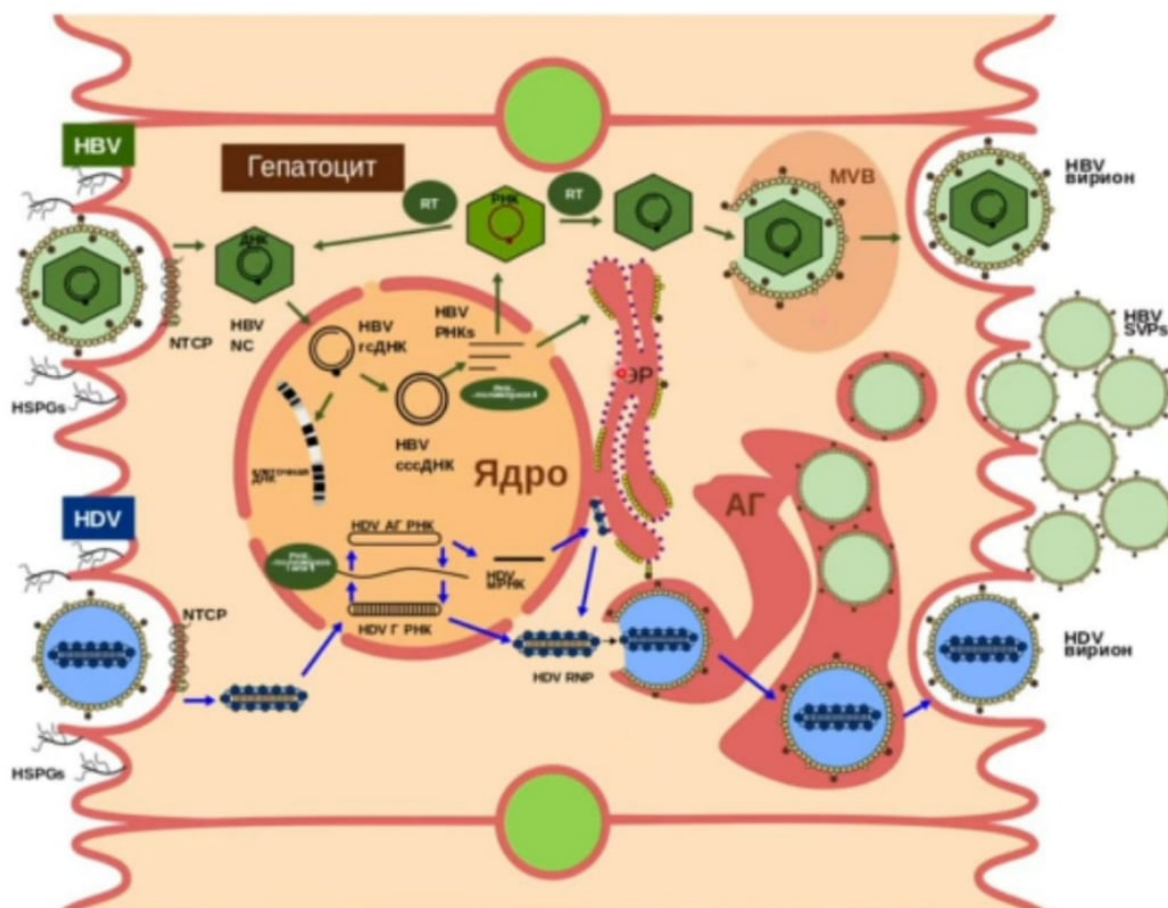


Рис. 12.3 схема взаимодействия гепатита D с гепатитом B.

## Вирус гепатита С

Вирус гепатита С – РНК+ вирус, жизненный цикл которого очень близок к циклу коронавируса, относится к флавивирусам. Является родственником коронавируса. Данный вирус больше, чем вирус гепатита В. Поверхностные белки вируса образуют характерные крупные выступы. Вирус покрывают два поверхностных гликопротеида – первый и второй тип.

Вирус гепатита С характеризуется очень медленным и незаметным течением инфекции. Проявления инфекции маскируются под другие заболевания. Вирус из-за этого называют «ласковым убийцей», так как он очень медленно прогрессирует, но в финале приводит к циррозу и онкологии. В России вирус гепатита С не особо распространен, 4% зараженных.

Открыт гепатит С в 1989 году, до этого были описаны гепатиты А и В. В 2020 году за описание вируса гепатита С была вручена Нобелевская премия.

В частицу вируса гепатита С входят 11 белков +РНК. Из этих 11 генов мы видим отдельные Е белки (поверхностные), Е капсиды (коровые белки), вирусные протеазы и геликаза, белки для сбора вируса, а также белок, который противодействует системе интерферона.

В мире много вариантов вируса гепатита С, более того, когда РНК-полимераза работает свою собственную рибонуклеиновую кислоту, фрагмент Е которой копируется с большим количеством ошибок. В итоге возникает большая генетическая изменчивость вируса уже в организме зараженного человека. Большое количество ошибок и генетическая изменчивость приводят к тому, что иммунной системе сложно бороться с вирусом, и в итоге инфекция переходит в хроническую форму. Данный вирус не влезает в ядро клетки, он не заражает ДНК гепатоцитов, в отличие от того же гепатита В. Но также как ВИЧ он копируется с большим количеством ошибок, и иммунная система не может бороться или делает это с трудом.

Существует 6 генотипов, в каждом около 100 субтипов. В России регистрируют 4 основных генотипа: 1б, 1а, 3а и 2а. Вирус очень быстро мутирует. Разнообразие постоянно растет.

Посадка вируса на гепатоцит происходит по нескольким белкам. Основной из них – CD81, характерный для эпителиальных клеток, участвует в их росте и развитии. От момента заражения до клинических проявлений проходит от двух недель до полугода. Чаще – 1,5-2 месяца.

Клинические проявления происходят в меньше чем половине случаев заражения. Человек может и 20 и 30 лет не замечать, что он заражен гепатитом С. При этом человек остается переносчиком. Узнают об инфекции в основном во время сдачи анализов перед операцией или сдачей крови в качестве донора. **Основная локализация вируса** – в печени. Но так как его проводник, CD21, есть почти во всех эпителиальных клетках, вирус может попасть в эндотелий, а также вызвать сопутствующие неврологические симптомы. 300-400 тыс. людей в год умирают от

вируса гепатита С, 4 миллиона инфицируются, 80% из них приобретают хронический вариант течения.

### Жизненный цикл

Каждая вирусная клетка в день реплицирует вплоть до 50 вирионов. Общее число вирионов достигает триллиона. Вирус может заражать и мононуклеарные клетки, будущие макрофаги, иными словами – клетки иммунной системы. **Важно** – так как вирус гепатита С подавляет работу интерферонов, это влияет на работу всей иммунной системы, т.е. ее эффективность снижается (происходит иммуносупрессия).

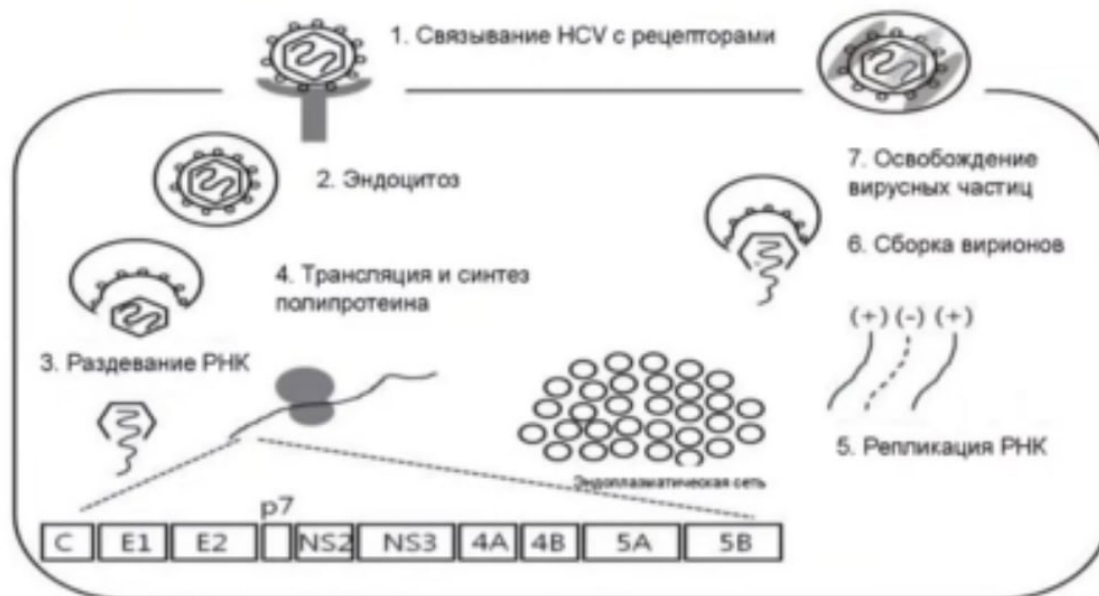


Рис. 12.4 Схема жизненного цикла гепатита С.

### Репликация вируса гепатита С

В организме отдельного инфицированного можно найти целый набор квазивидов. Среди них будет преобладающий вариант, но вместе с ним и много других, так как вирус постоянно меняется.

Есть относительно стабильные участки вируса, которые репликаза делает стабильно. В частности, это белки с транскриптазой и протеазами. Поверхностные белки мутируют с огромной скоростью. И мутации происходят в случае каждого отдельного организма, а не в популяции в целом.

Гепатит С способен привести к гибели гепатоцитов, т.е. существует цитотоксическое действие. В связи с этим, тем дольше длится инфекция, тем больше развиваются симптомы цирроза. Временные интервалы еще больше, чем у гепатита В. Цирроз развивается от 30 до 40 лет.



Рис. 12.5 Карта распространения вируса гепатита С в мире.

Вакцины к вирусу не существует, так как он слишком изменчив. Тем не менее, сейчас подобраны нуклеозидные ингибиторы РНК-полимеразы. Также существуют препараты, которые блокируют вирусные протеазы и белок, блокирующий работу интерферонов. До 2013 года вирус гепатита С лечился смесью интерферонов и рибовирина. Этот препарат блокировал РНК-полимеразу, но эффективно была маленькая.

Сейчас основной курс лечения – **софосбувир** и его индийские дженерики. Стандартный курс терапии – 12 недель. С помощью этого можно полностью излечится от вируса гепатита С.

## Лекция 13. Иммуитет и ВИЧ

ВИЧ – важная проблема для человечества, которая особенно остро встала 40 лет назад.

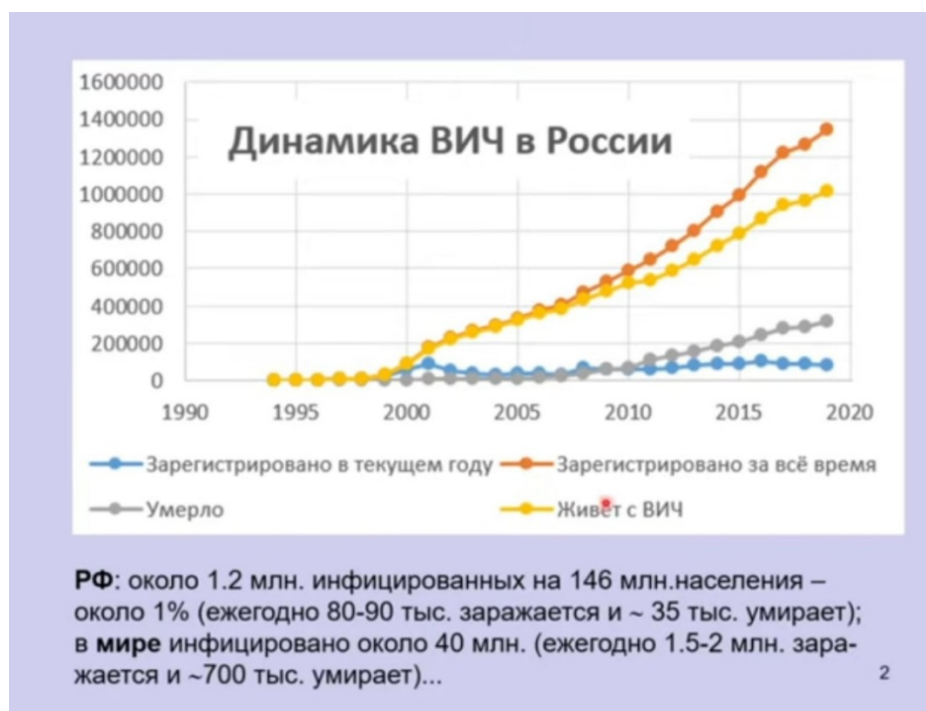


Рис. 13.1 График распространения ВИЧ в России (число зараженных и погибших)

### Эпидемия ВИЧ

Число зараженных в России приблизилось к 1,5 миллионам человек, живут с этим вирусом около 1 миллиона россиян. Смертность – 400 тысяч человек.

ВИЧ – мировая проблема. При ООН существует отдельный проект UNAIDS, который курирует исследования, а также лечебно-профилактические мероприятия, связанные с ВИЧ и СПИДом как формой тяжелого развития инфекции, во всем мире. Здесь можно получить наиболее объемную и проверенную информацию, которая касается ВИЧ в мире вообще и в отдельных государствах.

В Нью-Йорке на данный момент проходит конференция, по итогам которой будут приняты дополнительные меры для борьбы с заболеванием.

Ситуация на данный момент выглядит оптимистично. Поскольку за прошедшие десятилетия были разработаны сильнейшие препараты, которые способны остановить этот вирус. Избавиться же от ВИЧ пока невозможно, так как вирус интегрируется в геном человека, но можно сдерживать его размножение путем постоянного принятия препаратов. Такое лечение называется **высокоактивная антиретровирусная терапия**. Эта терапия позволяет превратить человека в неопасного носителя. Так женщины, зараженные ВИЧ и принимающие препараты, рожают ВИЧ-

отрицательных детей. Самое главное – антиретровирусная терапия позволяет инфекции не перейти в форму СПИДа, из-за чего продолжительность жизни больного не сокращается.

Общее число зараженных по всему миру составляет 40 миллионов человек. Больше всего зараженных в Африке, дальше идет Юго-восточная Азия. Пик смертности от ВИЧ был пройден в 2005 году, когда ежегодно погибали 1млн 700 тысяч человек. К 2021 году смертность сократилась в два раза по сравнению с цифрами 2005 года. Сокращение было достигнуто за счет антиретровирусной терапии и ее доступности.

Тем не менее, темпы заражения по прежнему остаются крайне высокими, но вирус можно контролировать. Сейчас терапию принимают 70% населения, эта же цифра относится к России. В Европе такую терапию получают 80-90%. UNAIDS ставят перед собой задачу к 2025 году довести число людей, получающих терапию, до 95%. Это позволит к 2030 году полностью регулировать ситуацию с ВИЧ.

Эпидемия началась в 1980-1981 году. С этого момента зарегистрировано 100 миллионов инфицированных, умерло около 40 миллионов от причин, связанных с ВИЧ и СПИД

Взгляд на проблему важен не только со стороны врачей и специалистов, но и со стороны тех, кто заражен и живет с этим заболеванием. Например, публикации журналиста **Павла Лобкова**, который в 2015 году публично заявил о том, что он ВИЧ-положителен с 2003 года. Такие люди могут больше рассказать о реальном опыте, о стигматизации зараженных ВИЧ, а также о проблеме с доступностью лекарственных средств.

Сравнивая ВИЧ с современной проблемой, а именно коронавирусом, можно увидеть, что на данный момент число зараженных COVID-19 почти достигло 200 млн человек, в два раза больше, чем зараженных ВИЧ. При этом число погибших от коронавируса меньше, но эти данные не в полной мере репрезентативны, так как пандемия COVID-19 идет лишь 2 года.

ВИЧ (по классификации Балтимора) относится к VI группе, в которую входят вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК положительной направленности. Но этот одноцепочечный вирус в своем жизненном цикле имеет стадию синтеза ДНК на матрице РНК. Т.е. внутри вирусной частицы мы видим РНК, дальше, когда эта РНК проникает в клетку, то идет синтез на основе молекулы ДНК, и эта молекула ДНК внедряется в ДНК клетки и там существует. Дальше она используется как матрица для транскрипции вирусной РНК. Эта РНК служит для синтеза вирусных белков. Вирус между клетками существует в РНК форме, а внутри клетки пожизненно существует в ДНК форме. Поэтому уничтожить вирус в организме невозможно – реально только замедлить или остановить его размножение.

## Строение

Размер вируса стандартный – 100-120 нанометров. Вирусная частица покрыта мембранной оболочкой, которую вирус «крадет» у зараженной клетки. Внутри – одноцепочечная +РНК – следовательно, она сразу может взаимодействовать с рибосомой и пускать синтез вирусных белков. Эта РНК находится внутри молекулы в двух идентичных экземплярах. Каждая из этих цепочек соединена с нуклеокапсид белком В7. Вокруг нуклеиновой кислоты капсид – белковая оболочка, образованная белком Р24. Под мембраной находится еще один белок, который выполняет строительную функцию – Р17. Все перечисленные белки отвечают за сборку вирусной частицы.

Также у вируса есть липидная мембрана, в нее вставлены белковые комплексы, которые обеспечивают прикрепление вируса к клетке-мишени. Мишень – это Т-хелперы и CD4. Чтобы отреагировать на последнюю, работает гликопротеин 120. Он сидит на зеленой ножке, которая состоит из еще четырех белковых молекул: гликопротеин 41 (когда происходит соединение с лимфоцитом, gp41 будет участвовать в разрыве мембраны лимфоцита и обеспечит проникновение капсида в зараженную клетку).

Кроме структурных и поверхностных белков есть белки внутренние, которые выполняют ферментативные и регуляторные функции. Они необходимы вирусу для размножения в клетке-мишени. Это интеграна, обратная транскриптаза и протеаза – они наиболее значимы. На них направлено действие основных групп антиретровирусных препаратов. Еще есть Vif, Vpr и Nef.

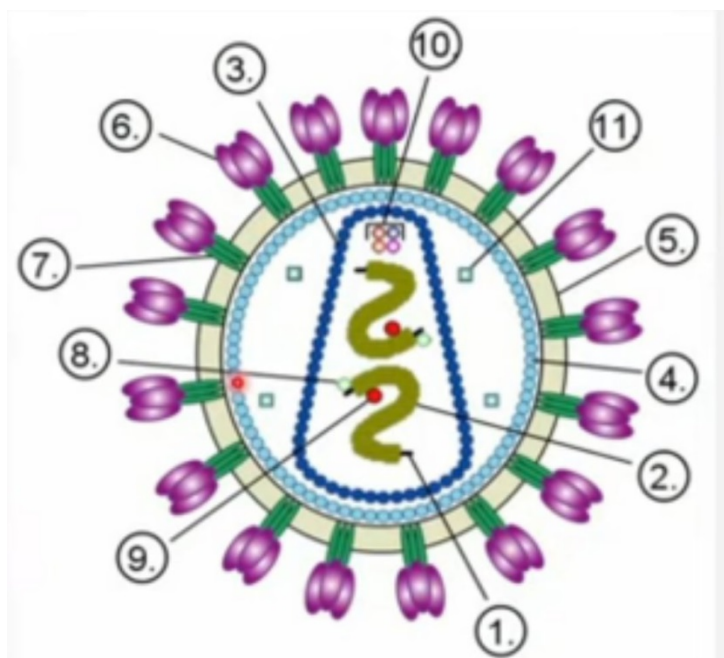


Рис. 13.2 Схематическое изображение строения оболочечного вируса, к которому относится ВИЧ



Всего в составе генетического материала ВИЧ находится 9 генов. Дальше эти гены нужны, чтобы синтезировать 15 белков, которые выполняют различные функции – от регуляторных до структурных.

Капсид вируса состоит из 2 тысяч молекул белка p24. Комплексов gp120 и gp41 всего 72 внутри одной вирусной частицы.

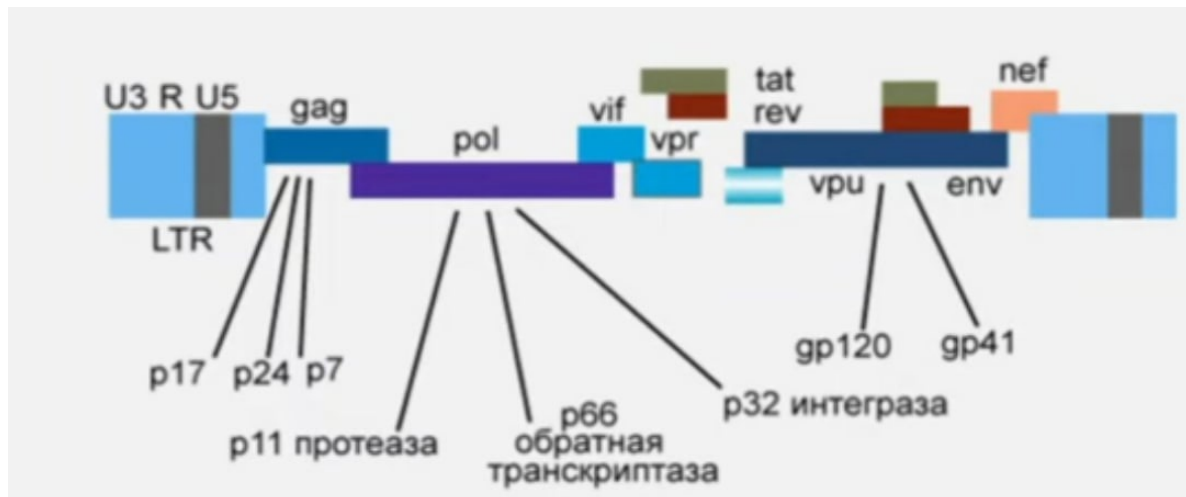


Рис. 13.3 Схема строения ДНК ВИЧ

### Гены вируса

- **Ген gag** дает вирусу белки p17, p24, p7, обратную транскриптазу и протеазу.
- **Ген pol**: протеаза, обратная транскриптаза и интеграназа.
- **Ген env**: белки gp41 и gp120, расщепление белка предшественника производит синтезируемая им клеточная протеаза.
- **Ген и белок vpu**: противодействие системе интерферона
- **Ген и белок vpr**: участие в переносе вирусной ДНК в ядро и в дальнейшей репликации вируса.
- **Ген и белок vif**: противодействует антивирусному белку клетки, повреждающему чужеродную ДНК в цитоплазме
- **Ген и белок nef**: подавляет в лимфоцитах экспрессию CD4 МНСI МНСII. Иными словами, из-за действий гена, клетка не столь очевидно подставляется под т-киллера
- **Гены и белки tat rev**: участвуют в транскрипции вирусной ДНК, считывают с нее вирусную РНК на рибосомах, обеспечивают переключение на синтез структурных белков вируса.



Рис. 13.4 Пути заражения ВИЧ

В том числе из вне: выживание вируса в высохших каплях крови, внутри шприцов – не больше недели, но для заражения необходимо повредить кожу.

В воде и на поверхностях предметов вирус живет несколько часов.

#### Какими путями нельзя заразиться ВИЧ

- Через рукопожатия
- Через поцелуй
- Через пот, слезы, кашель, чихания
- От животных и насекомых
- Через общую посуду и другие предметы быта

Для заражения нужно попадание внутрь организма, в первую очередь через поврежденную кожу. Заразиться можно только через те жидкости, в которых вируса много. Это, например, сперма или кровь.

#### Жизненный цикл ВИЧ

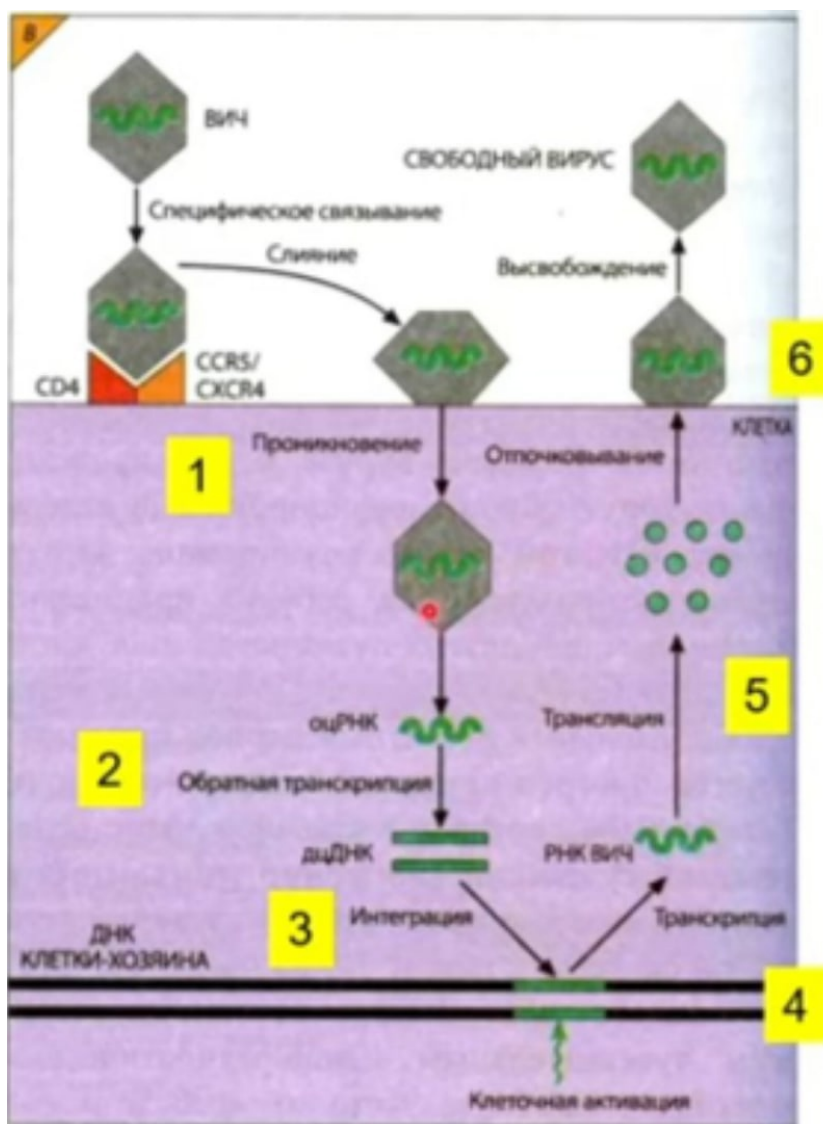


Рис. 13.5 Жизненный цикл вирусной частицы

- Первая фаза – проникновение ВИЧ внутрь клетки. Для этого используется белок CD4, характерный для Т-хелперов. Кроме того, нужны дополнительные ко-рецепторы.
- Вторая фаза – высвобождение одноцепочечной РНК и обратной транскриптазы. В цитоплазме обратная транскриптаза на основе вирусной РНК создает сначала одну цепочку вирусной ДНК, а потом комплементарную ее. Получается двуцепочечная молекула ДНК, которая идет в ядро.
- Третья фаза – попадание в ядро и интеграция в геном клетки. Здесь тоже работает специфический белок, который вирус притащил с собой, и это интеграна.
- Четвертая фаза – транскрипция. После того, как вирус внедрился в клеточную ДНК, он подвергается процессу транскрипции, то есть копируется с образованием РНК вируса.

- Пятая фаза – трансляция. На основе вирусной РНК создаются вирусные белки, собираются вирусные частицы.
- Шестая фаза – отделение и высвобождение вирусных частиц, которые продолжают заражение других клеток.

Специфика взаимодействия ВИЧ и Т-хелпера – пока Т-хелперы не активированы, вирус иммунодефицита человека в них размножается слабо. Как только происходит активация, а происходит она тогда, когда ведется взаимодействие со специфическим антигеном, размножение ускоряется. Это может привести в том числе к гибели лимфоцита, так как ВИЧ, когда отпочковывается, уносит с собой куски мембраны клетки-хозяина.

### Процесс присоединения к клетке

Вирусные белки gp41 и gp120 присоединяются к CD4. Дальше вирус подтягивается к лимфоциту. Gp120 начинает взаимодействовать с CCR5 или CXCR4 (дополнительные белки, которые являются ко-рецепторами хемокинов (регуляторные молекулы, которые используются иммунной системой для того, чтобы привлекать в клетки в ту область, где активны другие клетки. Например, макрофаги, когда борются с инфекцией, выделяют хемокины, чтобы привлечь гранулоциты из кровотока).

После gp41 начинает взаимодействовать с мембраной, меняет свою модификацию и протыкает клеточную мембрану, разрывая ее. Мембрана вируса соединяется с мембраной клетки, после капсид войдет внутрь клетки.

Похожий механизм модификации белка с целью выполнить новую функцию происходит у вируса гриппа.

CD4 есть не только у Т-хелперов и Т-киллеров, но и на дендритных клетках, макрофагах, моноцитах, микроглиальных клетках. Также на клетках нервной системы. Особенно из них подвержены заражению ВИЧ микроглиальные и астроцитарные клетки. Такое заражение может вызвать нейровоспаления. Основной удар все еще идет по иммунной системе. Так, из-за гибели Т-хелперов нарушается вся цитокиновая сеть. Даже клетки, которые «чуть-чуть» заражены, остаются резервуаром для вируса, из которых вирусные частицы все еще могут производиться.



Рис. 13.6 Процесс заражения организма

### Белок CCR5

Важен для присоединения вирусной частицы. В 90-е годы ученые заметили, что если произойдет удачная мутация CCR5, это существенно ослабляет процесс заражения ВИЧ. Мутация состоит в выпадении 32 пар нуклеотидов. По итогу, вероятность заражения становится низкой. В случае мутации заражение идет через другой ко-рецептор – CXCR4.

Специальные генетические исследования показали, что мутация появилась в Северной Европе около 2,5 тысяч лет назад. Точного ответа почему нет. Но есть предположение, что данная мутация давала преимущество при заболевании чумой. Т.е. она создавала устойчивость к чумной палочке, снижая избыточные воспалительные процессы. После эта мутация становилась все более распространенной. На данный момент у 5-15% европейских жителей присутствует эта мутация в двух вариантах: гомозиготном и гетерозиготном. Самая высокая встречаемость у поморов. Вне Европы она не встречается почти.

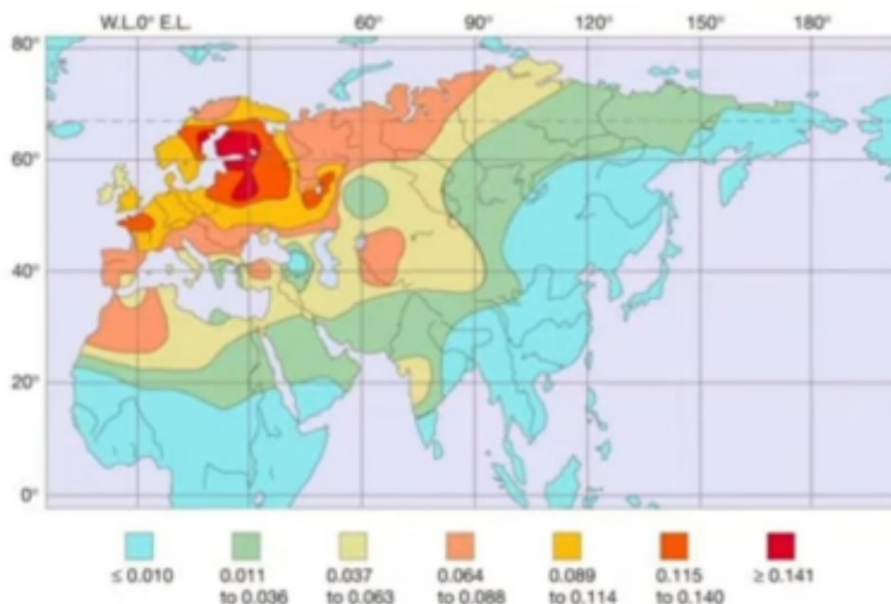


Рис. 13.7 Частота встречаемости мутации CCR5 в мире

В 2018 году китайский ученый смог отредактировать эмбрион человека на стадии всего несколько клеток. Была использована технология направленного повреждения гена. В итоге отредактированные эмбрионы пересадили матерям и на свет родились девочки Лулу и Нана, ставшие первыми примерами такой редакции генома человека. За эту новацию ученый получил три года тюрьмы. Тем не менее, мутация не защищает на 100% от заражения. Есть варианты ВИЧ, которые проникают в обход CCR5.

### Процесс обратной транскрипции

Здесь действует значимый для науки фермент – обратная транскриптаза. До открытия этого фермента предполагалось, что ДНК синтезируется на РНК. Фермент же позволяет РНК вирусу переходить в ДНК стадию, а после встраивать свою ДНК в ДНК хозяина.

Процесс: в цитоплазме клетки, до попадания в клетку, на транспортную +РНК садится обратная транскриптаза. После обратная транскриптаза начинает работать и формировать первую –РНК. После формирования происходит расщепление исходной матричной РНК. От РНК остаются полипуриновые тракты (ППТ). В случае с ВИЧ остается только один.

После запускается процесс синтеза второй цепочки ДНК. Остатки вирусной РНК, они же ППТ, используются для этого синтеза как затравки или праймеры.

Таким образом, обратная транскриптаза обладает функциями нуклеазы (разрушителя нуклеиновых кислот). Это происходит за счет того, что транскриптаза поделена на две зоны: одна отвечает за копирование, другая – за расщепление.

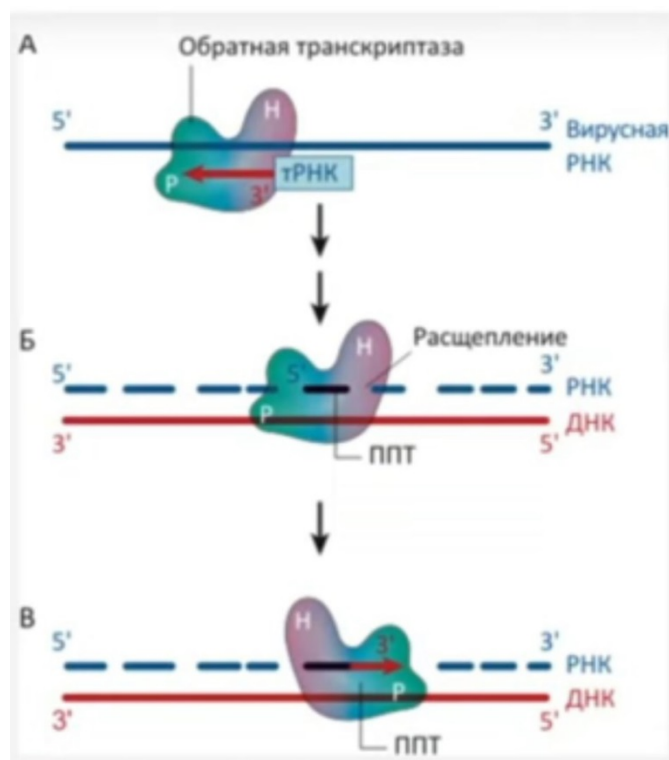


Рис. 13.8 Процесс транскрипции вирусной РНК

У транскриптазы есть и другая особенность – она делает множество ошибок. Так, она формирует много дефектных ДНК цепочек ВИЧ, а также много жизнеспособных мутированных цепочек ДНК вируса. Быстрые мутации – важный фактор опасности ВИЧ. Потому что иммунной системе сложно настроиться на столь быстро мутирующий вирус.

Вирусная РНК с двух концов завершается особой р-последовательностью (областью). Этот фрагмент используется при перескоке, чтобы прикрепить уже синтезированный кусок вирусной ДНК за молекулу РНК. Далее обратная транскриптаза, опираясь на зону Р, может завершить копирование вирусной РНК. Синтез обеих цепочек ДНК происходит в 3-5 направлений.

Таким образом, блокада обратной транскриптазы – один из наиболее эффективных способов предотвратить дальнейшее размножение ВИЧ в организме.

За счет своих особенностей обратная транскриптаза нашла широкое применение в биотехнологиях. Иными словами, можно из любой +РНК создать ее копию в виде комплементарной двуцепочечной ДНК. Далее ДНК можно запустить на полимеразную цепную реакцию и делать сколько угодно подобных ДНК. В 1975 году Балтимор получил Нобелевскую премию за открытие обратной транскриптазы.

Аналогичные процессы ведутся и в обычных клетках человеческого организма за счет аналогичного фермента – **теломеразы**. Они удлиняют концы хромосом и не

дают им стареть, позволяют им долго копироваться. 2009 год – Нобелевская премия за открытие теломераз.

### Интеграция

Интеграза присоединяется к молекуле ДНК и замыкает ее в кольцо. В таком виде ДНК проходит через ядерную пору. После подходит к ядерной ДНК. Здесь дополнительно работают белки вируса (p17). Они помогают интегразе в процессе внедрения вирусной ДНК в ДНК клетки. После интеграза разрывает ДНК клетки и вставляет сюда вирусную ДНК. Встраивание происходит навсегда. Пока клетка жива, в ней будет находиться вирусная ДНК и периодически синтезировать новые вирусные частицы.

В процессе интеграции и в последствие транскрипции возникает очень много молекул вирусной РНК, которых существует около 40 разных вариантов. Часть из них стабильны и могут сразу идти к рибосоме и синтезировать вирусные белки, часть – нестабильные. Но существует механизм увеличения стабильности РНК за счет белка ref. Он синтезируется в цитоплазме, потом обратно возвращается в ядро, чтобы присоединиться вирусной РНК и повысить ее стабильность.

### Синтез вирусных белков

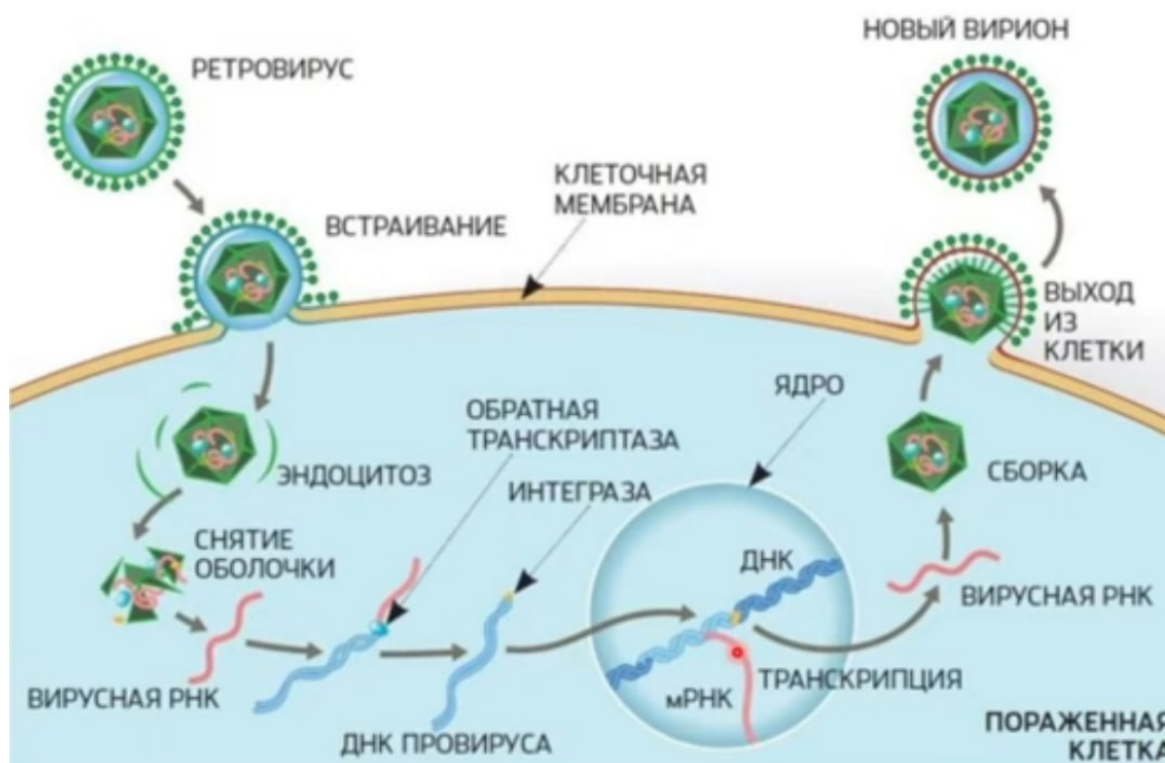


Рис. 13.9 Схема синтеза и отделения вирусных частиц



Таким образом, часть вирусных РНК используется как информационная для синтеза вирусных белков. Полногеномные – чтобы загрузиться в вирионы и выйти из клетки с целью заражения других клеток.

При синтезе на поверхности выстраивается комплекс из gp120 и gp 41. После отпочковывается. Также возможно их выстраивание на внутриклеточных мембранах. Тогда отпочковывание происходит через создание вакуоли, из которой потом вирусная частица выделяется наружу.

Когда вирус выходит в межклеточную среду, он не сразу готов заражать другие клетки. Нужно чтобы вирусная протеаза завершила продукцию белков в отпочковавшейся вирусной частице.

### Эпидемиологический эффект ВИЧ

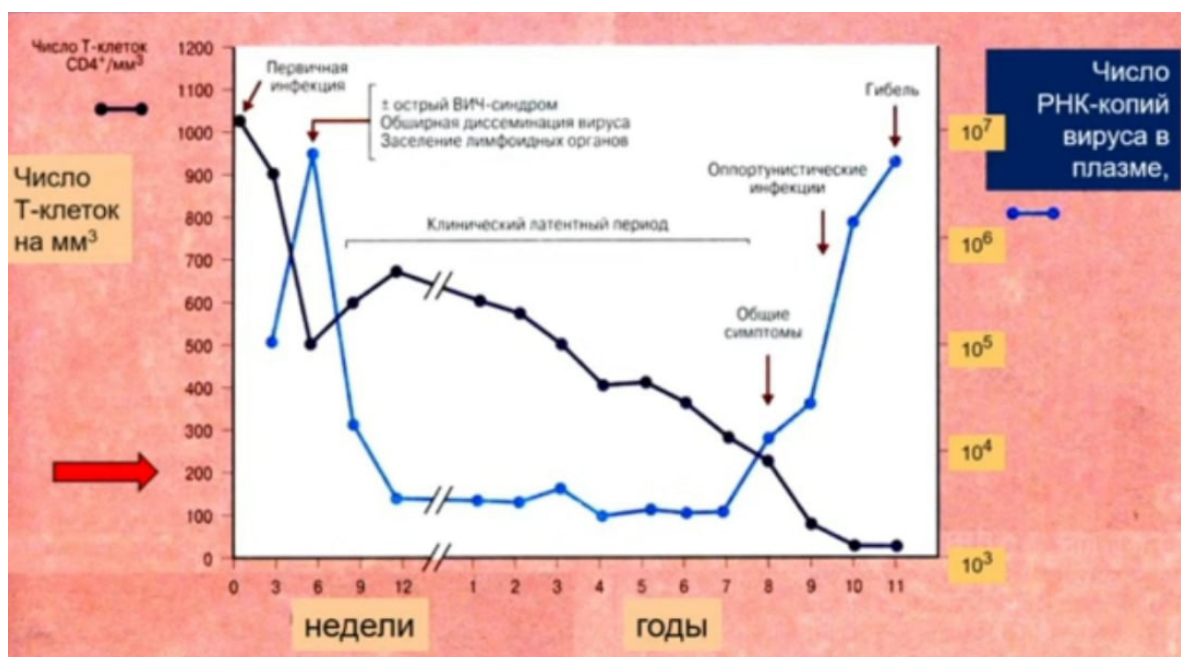


Рис.13.10 Типичное течение ВИЧ инфицирования

Синяя линия – число РНК-копий вирусов в плазме крови. Черная – число CD4 клеток в одном кубическом миллиметре крови. В норме этих клеток – 1 тысяча. Далее идет первичное или острое инфицирование организма, когда нет антител и вирус быстро размножается. Через три недели после инфицирования – 500 клеток, через полгода после заражения – 900-1000 вирусных частиц в одном миллилитре.

Когда острая фаза проходит, число сокращается на порядок, но при этом вирус к этому моменту вошел в ДНК клеток. В межклеточной среде его меньше, но он продуцирует новые, а также идет мутация. Это хроническая фаза, порой бессимптомная. Вирус продолжает размножение, пускай и слабое. Причем делает он это внутри лимфоцитов. Из-за этого лимфоциты не могут активироваться, погибают, и со временем их становится все меньше и меньше. Уже при первичном инфицировании

их число падает на 30-40%. Также с годами снижается число Т-хелперов, так как они тоже погибают под воздействием вируса. Когда их становится меньше 200, происходит обрушение иммунной системы. Организм больше не может быстро и эффективно создавать приобретенный иммунитет к другим инфекциям. Кроме того, страдают т-киллеры – это, в свою очередь, повышает риск развития онкологических заболеваний.

На 7-8 лет вирус может «прятаться», т.е. не сильно себя проявлять, при этом весь этот период человек очень заразен. После того, как т-хелперы снизились до 200, организм уже не может толком противостоять вирусу и другим инфекциям. Любые уже существующие в организме заболевания усиливаются в этот период. За два-три года после наступления этой фазы человек может умереть. Максимум он проживет пять лет.

Если начать курс антиретровирусной терапии, число т-киллеров и т-хелперов в организме будет постепенно расти. Терапию нужно принимать пожизненно – иначе эффект необратим: лимфоциты, т-хелперы и т-киллеры будут гибнуть, вместе с ними разрушится иммунная система.

#### **Симптомы острой фазы (первые 2-3 месяца)**

- Головная боль
- Повышенная температура (37,5-38)
- Язвы в полости рта
- Молочница
- Боли в горле
- Кожная сыпь
- Боли в суставах
- Припухание лимфатических узлов
- Проблемы с ЖКТ (вплоть до тошноты и рвоты)

Симптомы начинают проявлять себя спустя 3-4 недели после заражения. Симптомы длятся 1-2 недели, иногда до месяца. Это первые признаки. Еще 3 недели максимум – дальше спад. Инфекция на несколько лет переходит в скрытую форму. Эта стадия может длиться до 8 лет и больше. В этот период если и есть симптоматика, то она минимальна. Но к концу этого периода она нарастает – начинается частый кашель, затрудненное дыхание, потеря веса, диарея, усталость, повышается температура.

Третья фаза, когда количество CD4 клеток снижается до 200 на кубический миллиметр крови, развивается СПИД (заболевание, обусловленное ВИЧ).

#### **Симптоматика третьей фазы:**

- Температура повышается до 38 и выше

- Постоянный озноб
- Язвы
- Белые пятна во рту
- Сыпь
- Отдышка
- Кашель
- Сильная потеря веса
- Пневмония
- Неврологические проблемы (проблемы с памятью)

Особую опасность в случае, если человек не принимает антиретровирусную терапию, представляют сопутствующие инфекции и заболевания. В том числе это редкие виды рака по типу саркомы Капоши, лимфомы головного мозга. Кроме того активируется вся инфекционная «команда», которая может сидеть внутри организма всю его жизнь и не мешать, но в данной фазе проявить себя и разрастись в болезнь. Например, герпесы и гепатиты. У женщин симптомы, как правило, протекают жестче, чем у мужчин.

### **История борьбы с вирусом иммунодефицита человека**

**1985 год – разработан первый тест на ВИЧ**

**1987 год –** открыта глобальная программа ВОЗ по СПИДу. В том же году разработан **эндовудин** – первый препарат для лечения ВИЧ (нуклеозидный блокатор обратной транскриптазы)

**1988 год –** 1-е декабря ООН объявила Всемирным днем борьбы со СПИДом

**1990 год –** разработан **доданозин**

**1991 год –** умер Фредди Меркьюри

**1996 год –** разработка ингибиторов протеазы, появляется **ВААРТ** (высокоактивная антиретровирусная терапия, сочетающая прием препаратов с разными механизмами воздействия)

**2007 год –** опубликованы данные о том, что вирус попал из Африки на Гаити и далее в США примерно в 1969 году

**2008 год –** опубликованы данные о том, что вирус происходит из Конго и попал в человеческую популяцию от обезьян в начале 20-го века: ВИЧ-1 – от шимпанзе, ВИЧ-2 – от мангобеев

Сходные ретровирусы есть у лемурув Мадагаскара. Следовательно, появление вируса произошло тогда, когда Мадагаскар еще был частью Африки – 14 млн назад. 20% шимпанзе заражены – по примерным подсчетам. При этом они серьезно не болевают – причина неясна. Возможно, для шимпанзе, в ходе эволюции

существования с ВИЧ, сформировалась очень высокая варибельность CD4, которая позволяет «увертываться» от ВИЧ.

### Препараты

В большинстве своем это препарат, которые блокируют обратную транскриптазу. Но также есть такие, которые ингибируют интегразу и протеазу. Есть попытки создать препараты, которые блокируют CCR5 или CD4. Но основная мишень – обратная транскриптаза. Существуют нуклеозидные и нуклеотидные типы препаратов. С таких препаратов все и началось. Каждому препарату присвоен свой код, с помощью которого можно ориентироваться в разнообразии ингибиторов обратной транскриптазы.

Раньше человеку нужно было по три раза в день принимать несколько таблеток. Сейчас есть комплексные препараты, которые можно принять лишь один раз в день. Но при этом подбор лекарств ограничивается сопутствующими заболеваниями пациента, в особенности хроническими.

Схема 2 ряда	Из монопрепаратов*	Включая препараты с ФКД**
тенофовир + ламивудин + атазанавир + ритонавир	79 002,27	-
ламивудин + зидовудин + атазанавир + ритонавир	80 888,54	88 570,90
абакавир + ламивудин + лопинавир/ритонавир	68 252,72	-
зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	63 029,09	65 298,50

Рис. 13.11 Стоимость антиретровирусной терапии в 2021 году



БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

