



## АКТУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

<sup>1</sup>Абдуллаев Акобур Эшмамат угли

abdullayevakobir64@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

<sup>2</sup>Тожиев Шахзод Эшмурат угли

stojiyev57@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

<sup>3</sup>Жуманиёзова Юлдуз Отабековна

yulduzjumaniyozova1224@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

<sup>4</sup>Каримов Ботирбек Абдисобир угли

kbobur18@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

<sup>5</sup>Намозов Махмуд Мамашукурович

maxmudnamozov571@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7435680>

### ARTICLE INFO

Received: 04<sup>th</sup> December 2022

Accepted: 13<sup>th</sup> December 2022

Online: 14<sup>th</sup> December 2022

### KEY WORDS

Противовирусный  
иммунитет, гуморальный и  
клеточный иммунный  
ответ, неспецифические  
факторы резистентности,  
иммунные клетки,  
интерлейкины.

### ABSTRACT

*В статье рассмотрен принцип образования на молекулярно-клеточном уровне противовирусного иммунитета, формирующего с помощью клеточных рецепторов и медиаторов межклеточного взаимодействия (интерлейкинов) адекватный ответ активности инфекционного процесса. Представлены клеточные механизмы, занимающие центральное место в формировании противовирусного иммунитета, связанные, главным образом, с внутриклеточным действием вирусов и обеспеченные функциональной активностью специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов и макрофагов. Подробно рассмотрены основные фазы гуморального механизма противовирусного иммунного ответа, формы участия антител в отношении вирионов, находящихся внеклеточно. Анализ действия комплекса неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета организма человека с учетом модификации патогенеза вирусной инфекции должен привести к лучшему пониманию путей взаимодействия вирусов с организмом человека, особенностей противостояния иммунной системы организма атаке вирусов и формирования противовирусного иммунитета.*



Иммунитет (лат. Immunitas – освобождение, избавление от чего-либо) – это защита организма от инфекционных и неинфекционных антигенов и веществ, обладающих антигенными свойствами. Геном вирусов, при всем их генетическом разнообразии и изменчивости, кодирует от нескольких единиц до десятков простых и сложных белков, обладающих иммуногенностью [4]. В противостоянии атаке вирусов организма человека задействован целый комплекс неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета. Это обеспечивает формирование на молекулярно-клеточном уровне противовирусного иммунитета, адекватного активности инфекционного процесса [6].

В элиминации вирусных антигенов (белки и гликопротеиды суперкапсида, капсида, внутренние белки ферменты, нуклеопротеиды) принимают участие гуморальные (интерфероны, интерлейкины, хемокины, система комплемента, естественные антитела) и клеточные (рецепторы цитокинов, естественные киллеры – NK-клетки, макрофаги, дендритные клетки) факторы неспецифической защиты [4]. Первым барьером на пути попадания вируса в организм является кожа и слизистая оболочка, защита которой обусловлена секреторными IgA, взаимодействующими с вирусами и препятствующими их адгезии на эпителиоцитах путем блокады их рецепторов.

Интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), как один из главных факторов противовирусного иммунитета,

препятствует накоплению вируса в клетке-мишени. Различные вирусы ингибируются под влиянием IFN- $\gamma$  разными путями [2, 7]. Ключевым механизмом противовирусной активности является вовлечение РНК-зависимой протеинкиназы, которая приводит к блокаде трансляции вирусной мРНК и запускает апоптоз через Bcl-2 и каспаза-зависимые механизмы. Во второй противовирусный механизм вовлекается фермент 2,5-олигоденилат-синтетаза, которая активирует латентную РНК-эндонуклеазу, что приводит к деструкции вирусной РНК. В третий механизм вовлекаются Mx-белки, которые подавляют транскрипцию ряда РНК-вирусов, но слабо действуют на ДНК-вирусы. Непрямым эффектом биологического действия интерферонов является активация экспрессии соматическими и иммунокомпетентными клетками молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС I и II классов), что стимулирует распознавание антигенов [7]. IFN- $\gamma$  также называют макрофагаактивирующим фактором: вступив во взаимосвязь со своим рецептором на внешней поверхности макрофага, он посылает к ядру этой клетки сигналы активации нескольких десятков генов, в том числе гена, ответственного за синтез IL-1. В результате этого Т-лимфоциты получают от активированного макрофага новую порцию активирующих их молекул IL-1. Макрофаги, активированные IFN- $\gamma$ , обеспечивают противовирусную



резистентность: наличием в них факторов внутриклеточной вирулицидности этих клеток, не позволяющих вирусам реплицироваться в них; проявлением антителозависимой клеточной цитотоксичности; продукцией других цитокинов и белков системы комплемента, обладающих противовирусными свойствами [3, 6].

Естественные киллерные клетки могут разрушать вирусинфицированные клетки, потерявшие антигены МНС I класса и, таким образом, ставшие для них «чужими». Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания НК-клеток в периферической крови больных. Неспецифичный противовирусный эффект НК-клеток осуществляется за счет высвобождения из цитоплазмы гранул с перфорином и гранзимом в процессе взаимодействия последних с инфицированными вирусом клетками-мишенями и их гибели [2]. НК-клетки принимают участие в механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности, фиксируясь посредством Fc-рецепторов на клетках-мишенях, сенсibilизированных антителами [5, 7]. Значительная роль в противовирусном иммунитете принадлежит Т-эффекторам гиперчувствительности замедленного типа, которые распознают вирусный антиген с антигенами HLA преимущественно класса II и выделяют медиаторы клеточного иммунитета: лимфотоксин, вызывающий гибель инфицированных клеток-мишеней, и медиаторы, активирующие макрофаги и усиливающие фагоцитоз

инфицированных вирусом живых и распадающихся клеток [2].

Адаптивный противовирусный иммунитет осуществляется с помощью гуморального и клеточного механизмов и направлен на нейтрализацию, освобождение организма от вируса, его антигенов, и уничтожение зараженных вирусом клеток. Первоначально антиген попадает из очага воспаления в местный лимфоидный орган с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК) или с током крови. Сильными антигенпрезентирующими свойствами при вирусных инфекциях обладают дендритные клетки, а при простом герпесе и ретровирусных инфекциях – клетки Лангерганса [4]. Противовирусный иммунитет начинается со стадии презентации Th0-клеткам комплекса, состоящего из фрагмента вирусного антигена и продуктов генов HLA класса II в тимусзависимых зонах лимфоидных органов. Со стороны Т-хелпера в распознавании участвует антигенспецифический рецептор и маркер CD4, взаимодействующий с Ia-белками (генами HLA класса II) вспомогательной клетки [6]. Для активации Т-хелперов необходимо взаимодействие мембранной или свободной формы IL-1 с соответствующими рецепторами Т-хелперов. После нескольких делений Th0-хелперы разделяются на две популяции: Th2-клетки индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а Th1-клетки являются необходимым компонентом в активации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [5].



Различают две фазы гуморального иммунного ответа – индуктивную и продуктивную. При индуктивной фазе В-лимфоциты могут исполнять роль специфических АПК, которые процессируют и представляют антиген Т-хелперам в составе с молекулами МНС класса II. После распознавания антигена Т-хелперы начинают продукцию цитокинов (IL-3, IL-4, IL5, IL-6, IL-10), способствующих переходу В-лимфоцитов в антителопродуценты. При продуктивной фазе гуморального иммунного ответа образуются эффекторные – плазматические клетки, которые, при получении специфического стимула от антигена и неспецифического от Т-клеток, начинают продукцию антител только одной специфичности [4].

Продолжительность жизни такой клетки 4-7 суток, после чего она подвергается апоптозу. Антитела, образующиеся при вирусных инфекциях, обладают широким спектром противовирусной активности. Прежде всего, это протективная функция, связанная, в основном, с их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся внеклеточно. В одних случаях вирусной инфекции (например, арбо-, энтеро-, риновирусы) антитела могут нейтрализовать вирус после гибели клеток-мишеней, в силу цитопатогенных свойств этих вирусов. При этом вируснейтрализующие антитела действуют непосредственно на вирус лишь тогда, когда он, разрушив одну клетку, распространяется на другую. В других случаях (аденовирусная инфекция, герпес) антитела, в основном, являются

свидетелями иммунного ответа на вирус и не препятствуют его длительному персистированию. Антитела, агглютинируя вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток и блокируют проникновение вирионов (депротеинизацию, пиноцитоз) в клетку. Опсонизация образующегося комплекса (вирусные частицы + антитела) комплементом и антиидиотипическими антителами, появляющимися на более поздних сроках инфекционного процесса и связывающимися иммуноглобулиновые эпитопы комплекса, облегчает процесс фагоцитоза с последующим лизисом возбудителя [6]. Другая форма участия антител происходит путем иммунного лизиса инфицированных вирусом клеток в виде комплементзависимой и комплементнезависимой цитотоксичности.

Комплементзависимая цитотоксичность осуществляется посредством присоединения к комплексу антиген-антитело на поверхности инфицированной клетки комплемента с дальнейшей его активацией, образованием мембраноатакующего комплекса, приводящего к гибели клетки-мишени. Если действие антител оказывается недостаточным, то цитотоксичность потенцируется присоединением к Fс рецепторам клетки-мишени О-лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов. Антитела оказывают протективный эффект и на внутриклеточную фазу репликации вирусов путем проникновения внутрь



клеток фрагментов антител (Fab), блокируя важные этапы репликации вируса и препятствуя его сборке и выходу из клетки [2]. Негативная роль антител при вирусной инфекции обусловлена их участием в иммунозависимом повреждении клеток и тканей, образовании иммунных комплексов, избыточной активации системы комплемента, сохранении инфекционности опсонированных вирионов в фагоцитах, длительным их выживанием. Репродукция вируса может усиливаться либо при недостаточной концентрации антител, либо когда последние могут защищать вирус от действия протеолитических ферментов клетки, способствуя сохранению жизнеспособности вируса [5].

В случае, когда вирусы (например, герпеса, цитомегалии) переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, не контактируя с циркулирующими антителами, то главную роль в формировании иммунитета играют клеточные механизмы, связанные, прежде всего, с действием специфических ЦТЛ, Т-эффекторов и макрофагов. На первом этапе иммунного ответа антиген, захваченный в АПК, перерабатывается и в иммуногенной форме выводится на поверхность клетки. Следующий этап заключается в презентации комплекса антигена с молекулой МНС I класса Т-

эффекторам-киллерам с участием молекулы рецептора (CD8) для ЦТЛ [3].

Дополнительным сигналом активации Т-клеток служат выделяемые активированными АПК цитокины: IL-1, IL-6, TNF (фактор некроза опухоли) [1]. Эти цитокины воспаления обладают большим спектром действия: способствуют пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, в основном, Т-хелперов (Th0, Th1 и Th2); стимулируют продукцию белков острой фазы воспаления гепатоцитами; усиливают фагоцитоз; активируют клетки эндотелия и т.д. [7]. Активированные макрофагами Т-лимфоциты (Th0) дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа при участии IL-2, который продуцируется макрофагами и блокирует переход Th0-клеток в Th2-лимфоциты. Дифференцировка Th0-клеток именно в этом направлении определяется и интерферонами, продуцируемыми НК-клетками, активированными в раннюю фазу ответа на внутриклеточные возбудители. Образующийся клон специфических Th1-лимфоцитов активирует систему мононуклеарных фагоцитов посредством двух сигналов. Первый сигнал – IFN- $\gamma$ , который секретируется Th1-лимфоцитами и действует через специфический рецептор, а второй сигнал исходит от мембраносвязанной или секретируемой формы TNF [2, 4].

## References:

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А.Воробьева, А.С.Быкова. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 236 с.



2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мо- БЮЛЛЕТЕНЬ Выпуск 56, 2015 117 билизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.
3. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации / С.А.Донина, А.Н.Найхин, Г.Д.Петухова, И.Б.Баранцева, Т.В.Чиркова, Е.П.Григорьева, А.Р.Рекстин, Л.Г.Руденко // Мед. иммунол. 2006. Т.8, №1. С.31–36.
4. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон // Мед. иммунол. 2006. Т.8, №5-6. С.597–614.
5. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. Система киллериммуноглобулинподобных рецепторов на натуральных киллерах // Гематол. и трансфузиол. 2008. №1. С.28– 32.
6. Кетлинский С.А. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функций В-лимфоцитов // Мед. иммунол. 2012. Т.14, №3. С.183–188.
7. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А.Козлов, А.Г.Борисов, С.В.Смирнова, А.А.Савченно. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с.