

**Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»**

Інститут природничих наук

Кафедра біохімії та біотехнології

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
З КУРСУ «ВІРУСОЛОГІЯ»
(РОЗДІЛ «РОДИНИ ВІРУСІВ ТВАРИН ТА ЛЮДИНИ»)**

для студентів спеціальні «Біологія»

Укладач – к.б.н. Байляк М.М.

Івано-Франківськ

2016

УДК 578. Методичні вказівки до практичних занять з курсу «Вірусологія» (Розділ «Родини вірусів тварин та людини» / укл. М.М. Байляк // Методичні вказівки. 2016. – 62 с.

У вказівках наведена характеристика важливих родин ДНК- і РНК-геномних вірусів, які викликають захворювання у людей і тварин. Детально охарактеризовані особливості морфології, геному та циклу репродукції вірусів; наведено основних представників родин вірусів, шляхи зараження ними та патогенез спричинених ними захворювань.

Автор-укладач: к.б.н., доц. Байляк М.М.

Затверджено на засіданні кафедри біохімії та біотехнології Інституту природничих наук ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника»
(протокол № 11 від 26 листопада 2015 року)

Затверджено до друку вченою радою Інституту природничих наук ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника»
(протокол № 4 від 14 грудня 2015 року)

Рецензенти:

Доцент кафедри біохімії та біотехнології Інституту природничих наук ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»,
к.б.н. Господарьов Д.В.

Викладач кафедри біохімії та біотехнології Інституту природничих наук ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»,
к.б.н. Аброт О.В.

ВСТУП

Тематика практичних занять з вірусології складена відповідно до навчальної програми з дисципліни «Вірусологія» для студентів, які навчаються за напрямом підготовки 0704 «Біологія» спеціальності 6.040102 «Біологія».

Мета практичних занять з курсу «Вірусології» є ознайомлення студентів з сучасними діагностичними методами вивчення вірусних інфекцій, особливостями родин вірусів тварин та людини та шляхами формування протівірусного імунітету.

У даних «Методичних вказівках» поданий короткий опис ДНК-геномних та основних РКН-геномних вірусів тварин та людини, наведено особливості морфології та розмноження представників цих родин у клітині, особливості патогенезу та профілактики інфекцій людини, спричинених вірусами.

Розділ 1. ДНК-ГЕНОМНІ ВІРУСИ

РОДИНА POXVIRIDAE

Родина *Poxviridae* (назва походить від англ. *pox* – пустула) об'єднує найбільші ДНК-вмісні віруси тварин, віріони яких мають цеглеподібну чи овальну форму.

Родина поділяється на дві підродини:

- *Codropoxvirinae* (віруси хребетних)
- *Entomopoxvirinae* (віруси віспи комах)

Підродина *Codropoxvirinae* включає 10 родів:

1. *Orthopoxvirus* (віруси натуральної віспи, вісповакцини, коров'ячої віспи та ін.) – резистентні до ефіру і здатні аглютинувати еритроцити курей.
2. *Parapoxvirus* (віруси копитних, н-д вірус ОРФ) – чутливі до ефіру і нездатні до гемаглютинації еритроцитів, мають менші розміри порівняно з ортопоксвірусами.
3. *Avipoxvirus* (віруси птахів – курей, індичок, перепелів, шпаків, горобців тощо) – нечутливі до ефіру
4. *Capripoxvirus* (віруси кіз та овець) – чутливі до ефіру.
5. *Lerapoxvirus* (віруси кроликів та білок) – чутливі до ефіру, можуть передаватися членистоногими.
6. *Suipoxvirus* (віруси свиней).
7. *Molluscipoxvirus* (один представник – вірус контагіозного моллюска) – викликає утворення вузликів, у дорослих частіше на геніталіях, шляхи зараження – прямий і статевий контакт.
8. *Yatapoxvirus* (назва утворена з перших 2-х найменування складових його вірусів – уаба (прототипний вірус) і Тана) – віруси патогенні для мавп і людини і викликають утворення пухлин. Вірус Тана (назва від р. Тана в Кенії) викликає лихоманку і появу однієї віспини на шкірі.
9. *Cervidpoxvirus* (віруси копитних, н-д віруси віспи оленів)
10. *Crocodylipoxvirus* (поксвіруси крокодилів)

Некласифіковані віруси (віруси віспи кайманів, вірус віспи білок).

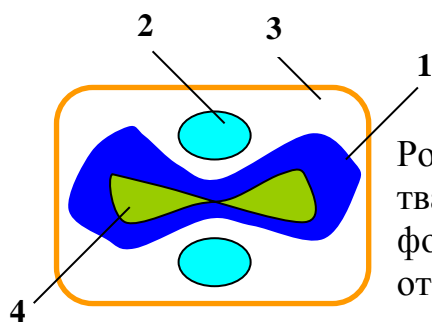
Підродина *Entomorphovirinae* включає 3 роди: *Entomorphovirus* А, *Entomorphovirus* В і *Entomorphovirus* С.

Orthopoxvirus

Вірус натуральної віспи (*Variola virus*) – патогенний для людини і мавп. Був збудником епідемії віспи протягом багатьох століть. В 1977 році Сомалі зафіксований останній випадок цієї хвороби.

Вірус вісповакцини (*Vaccinia virus*) – близький родич натуральної віспи. Походження його незрозуміле: за однією гіпотезою, він походить від вірусу віспи корів, за іншою – від вірусу натуральної віспи. Можлива його поява також внаслідок гібридизації між цими двома вірусами.

Інші ортопоксвіруси: вірус віспи мавп – близький до вірусу натуральної віспи, але чутливіший до температури, має специфічний Мо-антиген, властивий тільки йому, може бути патогенний для людини; вірус віспи корів – близький до вірусу вісповакцини. У людини може викликати захворювання при контакті з хворими тваринами.



Морфологія вірусу натуральної віспи

Вірус прямокутної форми з округленими кутами. Розміри – 250-300 нм (до 450 нм) – це найбільший вірус тварин. Він складається з серцевини (1) гантелеподібної форми. Серцевина містить ДНК, асоційовану з білками (4) і оточену внутрішньою і зовнішньою мембранами (3). З

боків серцевини – бокові (латеральні) тіла (2). Зовнішня оболонка (суперкапсид) – ліпопротеїдна (3).

Геном вірусу віспи – лінійна, дволанцюгова ДНК з ковалентними зшивками на кінцях, завдяки яким ДНК надзвичайно стійка до дії нуклеаз. ДНК надспіралізована, зв'язана з геномними білками.

Структурні білки: 30-33 білки у складі віріонів, 17 з них виявлено в серцевині, 5 – на поверхні віріона, 8 – в глибоких шарах зовнішньої оболонки.

Відкрито понад 10 ферментів (15 ферментів), які асоційовані з віріоном: ДНК-залежна РНК-полімераза, комплекс з кількох ферментів, який кепіює мРНК, poly (A)-полімераза (поліаденілювання мРНК), протеїніназа (фосфорилує білки по залишках серину і треоніну), ДНКазі (ендо- та екзонуклеази).

Стійкість до фізико-хімічних факторів. Вірус досить стійкий до ефіру, дезинфікуючих засобів, до висихання (протягом кількох місяців при кімнатній температурі). У 50%-ному розчині гліцерину при 4°C може зберігатися кілька років.

Репродукція вірусу. Адсорбція вірусу на поверхні чутливої клітини → рецепторний ендоцитоз → у вакуолі – І стадія роздягання вірусу протеолітичними ферментами клітини (руйнування зовнішньої оболонки) – нуклеокапсид виходить в цитоплазму.

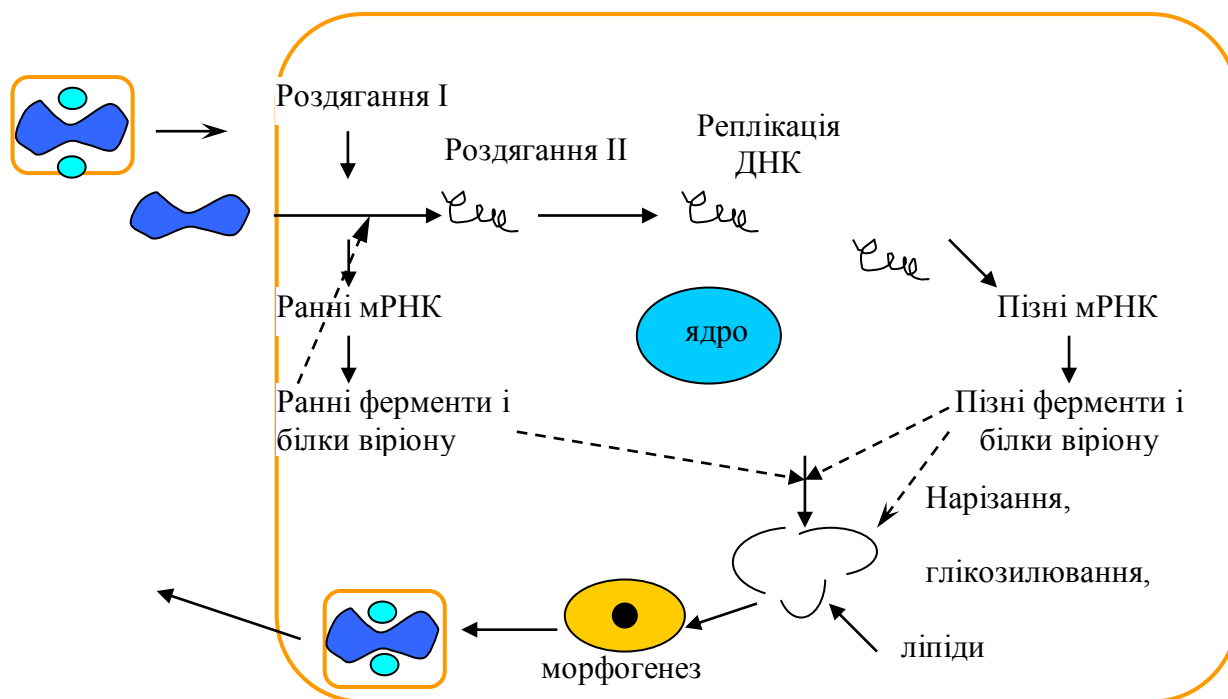


Схема реплікаційного циклу Orthopoxvirus

У цитоплазмі через кілька хвилин після зараження відбувається транскрипція, що веде до появи ранніх мРНК (з кеп і полі (А)) → трансляція → ранні білки (білки для II стадії роздягання та подальшої транскрипції): тимідинкіназа, ДНК-полімераза, лігаза (зшиває 1-ланцюгові розриви в ДНК), ферменти транскрипції: *polu* (А)-полімераза, РНК-гуанілтрансфераза, РНК-гуанін-7-метилтрансфераза, РНК-нукеозид -2'-метилтрансфераза, вірус-роздягаючий білок, ендонуклеаза.

Специфічна ознака *Poxviridae* – цитоплазматична локалізація реплікації ДНК, присутність ядра непотрібна => в реплікації беруть участь вірусні білки.

З початком реплікації співпадає пізня транскрипція (після повного роздягання): дочірні ДНК – матриці для пізніх мРНК → пізні білки:

- структурні білки вірусних частинок;
- деякі ферменти (ДНК-полімераза – транскрибується тільки після повного роздягання).

Далі відбувається збирання вірусу і вихід віріонів з клітини: в цитоплазмі збираються незрілі частинки (ДНК+ранні білки) → модифікація білків → дозрілі частинки. Репродукція вірусів закінчується через 6-8 год.

Походження мембран вірусів – не цитоплазматичне, а, ймовірно, з мембран комплексу Гольджі. Потім вірусна частинка зливається з зовнішньою клітинною мембраною і виходить з клітини (в цитоплазмі, в комплексі Гольджі – подвійна оболонка → вона зливається з клітинною мембраною, назовні вірус виходить в непошкодженій оболонці шляхом екзоцитозу). Включення в цитоплазмі

(навколоядерна область) заражених клітин є або “фабриками” в стадії їх функціонування, або їх залишками разом з невикористаними продуктами вірусіндукованого синтезу і називаються “*тільца Гварнієрі*”.

Патогенність вірусу натуральної віспи. Віспа як хвороба відома давно. Опис віспи знайдено в єгипетському папірусі (4 тис. р. до н.е.). Уражені віспою шкіри знайдені на мумії (Єгипет, 3 тис. р. до н.е.). У минулому віспа була найпоширенішим та найнебезпечнішим захворюванням – спочатку в Азії, а в 6 ст. сарацини завезли її в Європу. Найбільш вбивчою вона була в 16-18 ст (від віспи помирала кожна третя дитина). У 16 ст. конкістадори завезли її і Америку – місцеве населення масово вимирало. Основний рецепт проти віспи був: “*cito, longe, tarde*” – “швидко, далеко, довго”. Спроби вакцинації – штучного зараження легкою формою віспи (щоб попередити захворювання важкою формою) – відомі давно. У Давній Індії (1000 р. до н.е.): дітей одягали у сорочки, змочені гноєм хворих; араби давали дітям пити настій віспинних кірочок; на Кавказі робили щеплення голками, змоченими виділеннями пустул.

У людини викликає місцеві пошкодження шкіри і слизових оболонок. Вірус проникає у клітини слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, розмножується в них і переноситься по лімфатичній системі в лімфатичні вузли, в яких продовжує розмножуватися (первинна вірусемія)→ після цього вірус накопичується в епідермісі і поражає шкіру (з’являються висипання на шкірі і слизових – везикули, пустули) – в цей період людина стає заразною (вторинна вірусемія). Основне джерело зараження – виділення з носоглотки (повітряно-крапельний шлях). Інкубаційний період – 8-18 днів. Сама хвороба супроводжується лихоманкою, головним болем, м’язовими болями і триває близько 3 тижнів, після чого на місці висипу утворюються втягнуті рубці. Відомі дві форми віспи – натуральна віспа (*Variola major*) – летальність 20-40% і аластрим (*Variola minor*) – летальність 1-2%. Після перенесеного захворювання – довічний імунітет.

Антигенні властивості вірусів натуральної віспи і вісповакцини близькі (відрізняються не більше як одним антигеном). Всі віруси *Orthopoxvirus* здатні викликати перехресний імунітет по відношенню один до одного – це показав Дженнер для вірусів натуральної віспи і віспи корів у 1798.

Противіспова вакцина отримана з ослаблених штамів вірусу вісповакцини. Щеплення викликає місцеві реакції і швидкозникаючі загальні явища. Вакцина – жива та інактивована. Епідемії віспи в минулому поширювалися, в основному, в Південно-Східній Азії (Індія, Пакистан, Баглантеш).

З 1958 ВООЗ розпочала глобальну противіспову вакцинацію, і остатній випадок захворювання на віспу був зафіксований в 1977 році у Сомалі.

РОДИНА HERPESVIRIDAE

Віруси герпесу (від грецьк. *herpes* – повзучий) уражають всіх хребетних: риб, земноводних, плазунів, птахів, гризунів, свійських тварин, мавп, людину. Подібні за морфологією віруси знайдені також у молюсків і грибів. Герпесвіруси є однією з

основних причин людських вірусних захворювань, поступаючись тільки грипу та застудним захворюванням. Вони здатні викликати видиму хворобу або знаходитись у прихованій формі багато років, як, наприклад, оперізуючий герпес. **Герпесвіруси** викликають різні захворювання ЦНС (енцефаліт, мієліт), печінки (гепатит новонароджених і дорослих), очей (кератит, кератокон'юктивіт), слизових оболонок (стоматит, ураження геніталій) і шкіри (екзема, везикулярні висипання).

Відомо 25 вірусів родини герпесвірусів, принаймні вісім з них є збудниками захворювань людини. Після того, як пацієнт був інфікований вірусом герпесу, інфекція залишається на все життя. Спочатку інфекція може мати латентний період з подальшою реактивацією. Віруси герпесу класифікуються за їх розташуванням в організмі в латентному стані. Родина має три підродини:

А) Alphaherpesvirinae: короткий цикл репродукції, швидке розповсюдження по клітинній культурі, ефективно руйнування клітини, у латентній формі – у гангліях:

Б) Betaherpesvirinae: повільний цикл репродукції, заражені клітини збільшуються у розмірах (цитомегалія), у латентній формі – в залозах, лімфоретикулярних клітинах, нирках.

В) Gammaherpesvirinae: в. специфічні до Т- або В-лімфоцитів, у латентній формі – часто у лімфоїдній тканині.

Властивості вірусів герпесу

Типи герпесу людини	Назва	Підродина	Клітини-мішені	Місце локал. в латентн. періоді	Шляхи передачі
1	Вірус простого герпесу 1 (HSV-1)	Alphaherpesvirinae	Епітелій слизових	Нейрони	Тісний контакт
2	Вірус простого герпесу-2 (HSV-2)	Alphaherpesvirinae	Епітелій слизових	Нейрони	Тісний контакт, статевий
3	Вірус вітряної віспи (VSV)	Alphaherpesvirinae	Епітелій слизових	Нейрони	Побутовий, повітряно-крапельний
4	Вірус Епштейна-Барр (EBV)	Gammaherpesvirinae	В-лімфоцити, епітелій	лімфоцити	Слина
5	Цитомегаловірус (CMV)	Betaherpesvirinae	епітелій, моноцити, лімфоцити,	моноцити, лімфоцити і, можливо, інші	Побутовий, переливання крові, від матері
6	Герпес-лімфотропний вірус	Betaherpesvirinae	Т-лімфоцитів і інші	Т-лімфоцити і інші	Побутовий, дихальні шляхи
7	Вірус герпесу людини 7 (HHV-7)	Betaherpesvirinae	Т-лімфоцитів і інші	Т-лімфоцити і інші	Невідомо

8	Вірус герпесу людини-8 (ВГЧ-8) Саркома Капоші-пов'язаний вірус герпесу (KSHV)	Gammaherpesvirinae	Ендотеліальні клітини	Невідомо	Обмін рідинами організму?
---	--	--------------------	-----------------------	----------	---------------------------

Загальні особливості герпесвірусів

Герпесвіруси – це складні віруси. Вони брунькуються з внутрішньої ядерної мембрани, яка була змінена шляхом включення глікопротеїнів вірусів герпесу. Вірусні оболонки досить крихкі і віруси з пошкодженою оболонкою неінфекційні (це означає, що вірус легко розпадаються, і тому вірус може бути отриманий тільки при безпосередньому контакті з поверхнею слизової оболонки або виділеннями інфікованої людини). Окрім висушування, віруси чутливі до впливу кислот, миючих засобів та органічних розчинників.

Капсид ікосаедричний (діаметр – 150-220 нм) з 162 капсомерів, збирання якого відбувається у ядрі).

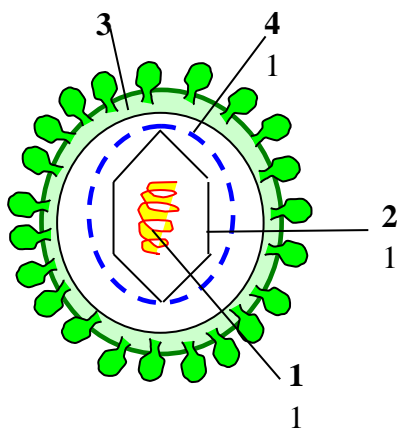
Герпесвіруси містять двохланцюгову ДНК. Розміром геному відрізняється цитомегаловірус (має найбільший геном).

Вірус простого герпесу (HSV)

Морфологія. Діаметр віріонів – 120-150 нм.

Будова:

- 1) серцевина тороїдальної форми: ДНК, зв'язана з білками;
- 2) капсид у формі ікосаедра з 162 капсомерів;
- 3) ліпопротеїдна оболонка з шипиками;
- 4) тегумент (шар матричного білка) між капсидом і зовнішньою оболонкою варіабельної товщини.



Для **геному** характерні кінцеві повтори (прямі та інвертовані); термінальні блоки та їх інвертована їх форма розділяють ДНК на 2 ковалентно зв'язані фрагменти: L – довгий (82%) і S – короткий (18%). Геном кодує щонайменше 80 білків. Багато з цих білків (близько половини) не беруть безпосередньої участі в організації структури вірусу або контролю над їх реплікацією, але необхідні для взаємодії з клітиною-господарем розвитку імунної відповіді господаря.

Білки. У складі віріонів знаходиться приблизно 30-35 структурних білків, в тому числі 5 глікопротеїдів на зовнішній оболонці – gA, gB, gC, gD, gE. Основні антигени – gB, gC, gD. У віріоні присутні АТФаза і протеїніназа. Крім того, у зараженій клітині синтезується до 20 неструктурних білків.

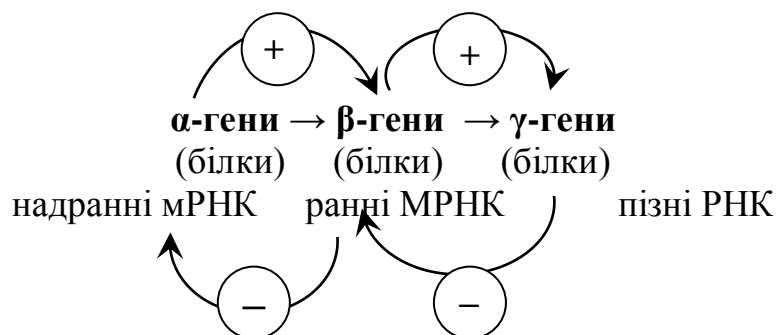
Резистентність вірусу невисока. Віруси термолабільні (інактивуються при 50°C через 30 хв, при 37°C – через 10 год), чутливі до ефіру, детергентів. УФ руйнує віруси навіть в малих дозах. Інактиватори – спирт, детергенти, протеази, жовч.

Репродуктивний цикл. Адсорбція вірусу на поверхні клітки: Як і багато інших вірусів, клітинний тропізм визначається наявністю специфічного рецептора

на поверхні чутливих клітин. Вірус зливається з клітинною мембраною при кімнатній рН і тому є можливість формування синцитію між інфікованими клітинами і, отже, передачі вірусу від клітини до клітини навіть при наявності нейтралізуючих антитіл.

Вірус проникає в клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. Злиття із стінкою ендоцитарної вакуолі супроводжується видаленням ліпопротеїдної оболонки і вивільненням нуклеокапсиду, який за допомогою цитоскелету транспортується до ядерної мембрани, біля якої відбувається роздягання вірусу → вірусна ДНК потрапляє в ядро через ядерні пори. В ядрі відбувається транскрипція, реплікація і збирання капсидів.

Транскрипція – за участю клітинної ядерної РНК-полімерази → процесинг мРНК – ранні та пізні (до чи після синтезу вірусної ДНК). Тим не менш, транскрипція різних генів залежить як від ядерних факторів клітини, так і білків, що кодуються вірусним геномом. Синтез вірусних білків відбувається в суворій послідовності – **каскадна регуляція**. Спочатку транскрибуються α -гени, продукти яких необхідні для синтезу β -білків (тимідинкіназа, ДНК-полімераза, ДНКаз). β -білки відключають синтез α -білків та індують експресію γ -генів. γ -білки – це структурні білки віріону.



Синтез γ -білків починається після початку синтезу ДНК.

Реплікація ДНК. Особливість герпесвірусів – збільшується кількість ферментів, які обслуговують синтез ДНК. Герпесвіруси кодують свою ДНК-залежну ДНК-полімеразу. Крім того, деякі віруси герпесу кодують ферменти (наприклад, тимідинкінази), які дозволяють вірусу розвиватися і без поділу клітин, які не містять попередників синтезу ДНК. Без цього ферменту, нейротропні віруси герпесу не могли б реплікуватись, оскільки компонентів для синтезу ДНК у таких клітинах є мало.

Структурні білки мігрують в ядро, де відбувається **збирання віріона**: 1) збирання порожніх капсидів, які накопичуються в ядрі; 2) вірусна ДНК запаковується в готові порожні капсиди; 3) ці ядерні ДНК-капсиди прикріплюються до внутрішньої ядерної мембрани на ділянках, модифікованих вірусними білками; з цих ділянок формується оболонка вірусу → брунькування вірусу в навколоядерний простір → транспорт по ЕПР в АГ (глікозилювання білків) → транспортні везикули → поверхня клітин → вихід з клітини шляхом екзоцитозу. Вірусні глікопротеїни синтезуються на полісомах шорсткого ЕПР → потім в АГ (глікозилювання).

Герпетична інфекція – хронічна. Трудність діагностики – велика антигенна та біологічна варіабельність різних штамів HSV, різні прояви інфекції (залежність від стану хворого).

Шляхи зараження – повітряно-крапельний (слина), статевий, побутово-контактний. Первинна репродукція вірусу – епітелій слизових оболонок → лімфа → кров → генералізована інфекція. Можливі ускладнення – герпетичні менінгіти та енцефаліти. Генералізована герпетична інфекція новонароджених уражає всі органи → точкові некрози. У клітинах уражених тканин утворюються внутріклітинні включення. Для вірусу характерна персистенція протягом всього життя у вигляді 2-ланцюгових кільцевих ДНК в нейронах чутливих гангліїв (особливо гангліях трійчастого нерва).

HSV I і II найчастіше уражають порожнину рота, статеві органи, очі, шкіру, нервові ганглії, іноді локалізуються в сечовивідних шляхах, уражаються також мозок, менінгооболонки, кістковий мозок.

Клінічні ознаки:

HSV-I: герпес губ, стоматит, герметична екзема, кератокон'юктивіт, менінгоенцефаліт.

HSV-II: статевий герпес, герпес новонароджених, герпес, пов'язаний з розвитком раку шийки матки.

В організмі утворюються антитіла, які зберігаються протягом всього життя людини, але вони не зашкоджують персистенції вірусу. Характерна особливість герпетичної інфекції – рецидиви (важкі ураження шкіри, очей, слизових, геніталій).

Первинне інфікування HSV-I відбувається в перші роки життя (6 місяців-3 роки), зазвичай у формі везикулярного стоматиту – від батьків в період реактивації герпетичної інфекції. Антитіла до HSV-I є 70-90% дорослого населення. Перенесені захворювання не залишають стійкого імунітету.

Для терапії застосовують аномальні нуклеозиди – ацикловір, аденінарабінозид).

Вірус вітряної віспи – оперізуючого герпесу (Varicella virus). Вітряна віспа зустрічається, в основному, серед дітей – друге місце серед дитячих хвороб і характеризується висипаннями на шкірі і слизових оболонках (пухирці-везикули). Хвороба дуже легко передається повітряно-крапельним шляхом. Новонароджені отримують антитіла від матері, але через півроку цей імунітет поступово зникає. Хвороба найчастіше виникає в холодний сезон. Вірус дає ускладнення: кожний 1000-ий – енцефаліт, кожний 200-ий – запалення легень, часто вірус є хакером, який “ламає” антимікробний захист => гнійні ускладнення. Вірус дуже нестійкий в зовнішньому середовищі, швидко гине при низькій і нормальній температурі. Оперізуючий герпес (herpes zoster) характеризується запальною реакцією в задніх корінцях спинного мозку і спинно-мозкових гангліїв і висипаннями на шкірі, що іннервуються пораженим нервом. Захворювання, в основному, у дорослих. І вітрянка і оперізуючий герпес-інфекції викликаються одним вірусом (первинне інфікування – вітрянка, активація персистуючого вірусу – оперізуючий герпес). Шляхи передачі – повітряно-крапельний, первинне розмноження – в епітелії

слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, потім по лімфатичних шляхах → в кров → в шкіру (висипка, подібна до віспи на епітеліях і слизових оболонках). *herpes zoster* часто виникає у людей, які перехворіли вітряною, в результаті активації вірусу, що персистує.

Вітрянка: інкубаційний період – 14-21 день. Продромальний період характеризується слабкістю, підвищенням температури, висипка і пухирці спочатку з'являються на тулубі, потім на обличчі і кінцівках. У новонароджених – смертність до 20%. *herpes zoster*: підвищується температура, виникає біль в шкірі та оболонках, які іннервуються однією групою чутливих нервів та гангліїв → за кілька днів на цих ділянках з'являються висипки (тулуб, голова, шия). У хворих з'являються антитіла, але вони не припиняють розвиток латентної інфекції. Вірус персистує в гангліях і активується при імунодефіцитних станах, викликаючи періодичні загострення хвороби (при *herpes zoster*).

Епідеміологія: вітрянка – одна з найпоширеніших хвороб людини. Найбільш сприйнятливі – діти 2-6 років. *herpes zoster* зустрічається рідко, вірус відсутній в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, тому він не передається від однієї людини до іншої. Після перенесення вітрянки – імунітет на все життя.

Вірус герпесу людини 6 (ВГЛ6) – уражає моноцити і Т-лімфоцити, призводить до проліферації В-лімфоцитів, синдрому хронічної втоми у дітей віком до трьох років. Відіграє певну роль при злоякісній В-клітинній лімфомі, аутоімунному тиреоїдиті. Вперше виділений в 1986 році в США, подібний за морфологією до вірусу герпесу людини і мавп, але відрізняється за біологічними властивостями, спектру чутливих клітин, антигенними детермінантами, структурними білками. Антитіла до вірусу герпесу 6 (ВГЛ6) не реагують з HSV людини і навпаки. Діаметр віріона – 200 нм. Дозрівання віріонів в ядрах клітин. Вірус має тропізм до лімфоїдних і гліальних клітин → лімфотропний вірус, можливо, бере участь в лімфопроліферативних і гематологічних захворюваннях, імунодефектних станах і неврологічних порушеннях. Має спільні шляхи передачі з CMV і EBV. ВГЛ6 виявлений у слині понад 90 % населення світу.

Патологія: викликає лімфопроліферативне захворювання з моноклональною проліферацією В-клітин, синдром хронічної втоми у дітей до 3 років. На фоні індукованого ВІЛ-імунодефіциту відбувається реактивація ВГЛ6 (а також CMV і HSV) і навпаки ВГЛ6 реактивує ВІЛ-латентну інфекцію в гостру. Синергізм пояснюється подібним клітинним тропізмом вірусів. Механізм посилення: трансактивація промоторів довгих кінцевих повторів (ДКП) генома ВІЛ під впливом ВГЛ6. Трансактивуючий ефект дають також CMV, HSV і аденовіруси. Білкові продукти надраних генів CMV і HSV і раннього гена аденовірусів стимулюють реплікацію ВІЛ шляхом прямої взаємодії з промотором ДКП. Ймовірно, цим пояснюється те, що особи з герпесвірусними інфекціями чутливі до ВІЛ і більш сприйнятливі до розвитку гострої ВІЛ-інфекції.

Вірус Епштейна-Барр (EBV) – герпес вірус 4-го типу: викликає інфекційний моноклеоз (хвороба Філатова-Пфейффера), лімфому Беркїтта (злоякісна лімфоїдна пухлина в нирках, яєчниках, верхній щелепі, підшлунковій залозі, шлунку, мозкових оболонках і мозковій речовині, найчастіше на неї хворіють

діти 3-7-річного віку, як правило, хлопчики), назофарінгеальну карциному (карцинома носоглотки). EBV широко поширений, має трансформуючий ефект по відношенню до лімфоцитів та лейкоцитів.

На відміну від інших герпесвірусів, EBV здатен викликати не цитоліз, а розмноження уражених клітин – В-лімфоцитів (персистує в них), і, як наслідок, їх трансформацію. У країнах помірного клімату EBV викликає інфекційний мононуклеоз, у тропіках – лімфому Беркітта (пухлина верхньої щелепи), у Китаї – карциному носоглотки, в основному, у чоловіків. Інфекційний мононуклеоз вражає, зазвичай, дітей і молодь, супроводжується підвищенням температури, збільшенням лімфовузлів, селезінки, кількості моноцитів і лімфоцитів у крові. Вірус виявляється у слині і слизі носоглотки. Зазвичай малігнізація не відбувається завдяки включенню захисних механізмів організму: специфічні Т-кілери (мішень їх дії – вірусний антиген на поверхні В-лімфоцита; збільшується активність супресорів, які гальмують розмноження заражених В-лімфоцитів). Після видужування появляються Т-клітини пам'яті (пожиттєво), які вбивають заражені вірусом В-клітини після їх рестимуляції. Тривалість інкубаційного періоду при інфекційному мононуклеозі може коливатися від 5 до 15 днів, зрідка – 1-2 місяці.

Вірус цитомегалії (цитомегаловірус, CMV) вперше був виділений у 1956 році від дітей, які загинули від генералізованої інфекції. Вірус уражає майже всі органи людини. Захворювання може протікати як в безсимптомній формі, так і у важкій з летальним кінцем. CMV легко проникає через плаценту і викликає патологію ембріона (уражаються різні органи, головний і кістковий мозок) – вертикальний шлях зараження => мертві ембріони, дефекти розвитку, генералізована інфекція новонароджених з ураженнями головного і спинного мозку, внутрішніх органів. Порівняно з HSV, CMV має тривалий репродукційний цикл, меншу цитопатологічну активність, вузький спектр господарів, менш чутливий до аналогів нуклеозидів. Характерне проявлення вірусу – утворення гігантських клітин (збільшення цитоплазми та ядра) із внутрішньоклітинними включеннями. Захворювання триває роками, іноді пожиттєво. Клінічні ознаки: ураження ЦНС, гепатит, пневмонії. Вірус персистує у слинних залозах, нирковій паренхімі та інших тканинах. Імунодепресивна дія. Захворювання часто закінчується летально. Інфекція поширена в багатьох країнах. Антитіла є у понад 80% людей віком понад 35 років. Зараження повітряно-крапельним та контактним шляхами.

Вірус герпесу людини 7. Цей вірус зв'язується з антигеном CD4 і розмножується в T4 (CD4⁺)-клітинах і виявляється в слині більшість дорослого населення (> 75%). Більшість людей інфікуються в дитинстві. Вірус подібний до ВГЛ 6 і може бути причиною для деяких випадків висипок.

Вірус герпесу людини 8. Раніше був відомий як вірус, який викликає саркому Капоші і виявляється в слині багатьох хворих на СНІД. Він вражає лімфоцити периферичної крові. Поширення вірусу може пояснити, чому деякі популяції ВІЛ-інфікованих людей заражаються саркомою Капоші, а інші ні.

Герпес В. Це мавпячий вірус виявили у старих мавп, таких, як макаки, але він може бути патогенний для людей, що працюють з мавпами (через укуси). У людини хвороба протікає набагато складніше, ніж у природних господарів. Дійсно, близько

75% випадків захворювання людини призводить до смерті та серйозних неврологічних проблем (енцефаліт) у тих, хто вижив. Наявні також дані, що хвороба може передаватися від інфікованої людини до іншої людини. В пробірці вірус чутливий до ацикловіру і ганцикловіру, тому вони рекомендуються для терапії. Їх ефективність невідома.

Віруси герпесу і онтогенез

Деякі віруси герпесу людини і тварин індукують розвиток пухлин, зокрема віруси CMV і HSV. У пермісивних клітинах завершується повний цикл репродукції вірусу, а непермісивні клітини частіше трансформуються (на користь цієї гіпотези слугує той факт, що ДПЧ-частинки вірусу, які утворюються при хронічній інфекції, відповідають за онкогенні властивості вірусу).

HSV-II викликає рак шийки матки. Онкогенні властивості HSV можна пояснити порушенням регуляції клітинних генів при взаємодії геномів вірусу і клітини (ефект положення). Можливо, у HSV наявні онкогени.

РОДИНА ADENOVIRIDAE

Виділені вперше в 1953-54 р.р. З культур тканин аденоїдів (звідси назва родини). Господарі – ссавці (ВРХ, коні, собаки, свині, миші), птахи, земноводні. Родина об'єднує близько 130 вірусів. Нині відомо 49 вірусів, які становлять групу аденовірусів людини; 39 з них викликають гострі респіраторні захворювання, що проявляються ринітом, фарингітом, трахеїтом, тонзилітом, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, кон'юктивітом. Окрім гострих, аденовіруси спричиняють хронічні і латентні інфекції. У дітей дошкільного віку аденовірусні інфекції часто ускладнюються бронхітом, пневмонією, навіть менінгітом. Схильність людини до ураження різними типами аденовірусів неоднакова.

У культурі клітин – також різні форми взаємодії аденовірусів і клітини: гостра і персистентна інфекція, трансформація. Трансформовані клітини не продукують інфекційний вірус, але в них відбувається експресія деяких вірусних генів.

Родина об'єднує два роди:

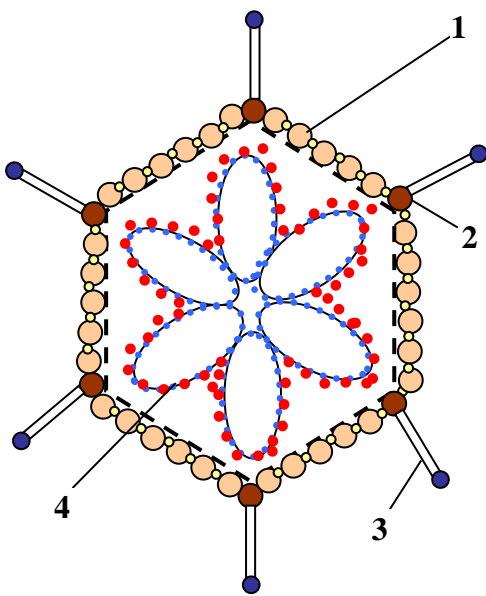
Mastadenovirus (аденовіруси ссавців, земноводних)

Aviadenovirus (аденовіруси птахів)

Аденовіруси людини

Морфологія. Віріони мають форму кубічного ікосаедра (ікосаедр: 20 трикутників, 12 вершин) діаметром 70-90 нм, суперкапсидна оболонка відсутня. Капсид побудований із 252 капсомерів діаметром 7-9 нм. 240 капсомерів утворюють 20 рівнобічних трикутників, на кутах яких розташовані 12 вершинних капсомерів.

1 – гексон (кожний з 240 капсомерів, він має 6 сусідніх капсомерів)



2 – пептон (вершинний капсомер) – має 5 сусідніх капсомерів (гексонів)

Від кожного пептона відходить

3 – фібра (нитка, яка закінчується головкою) – довжиною 8-30 нм у різних аденовірусів

4 – серцевина (ДНК + 4 вірусних білка, які не входять до складу капсида). Серцевина утворює 12 петель, вершини петель співпадають з вершинами капсиду.

Фізико-хімічні властивості. Віріони містять тільки днк і білки. Днк – 12-13% сухої маси, капсидні білки – 60%, внутрішні білки 12-20%. Всього у віріоні розрізняють 10-14 структурних білків. Молекулярна маса віріона – $170-175 \times 10^6$ д.

Аденовіруси стійкі у зовнішньому середовищі. Витримують прогрівання до 50°C ; зберігають активність протягом 70 днів при 4°C ; зберігаються в замороженому стані і при ліофілізації. Найбільшу стабільність вони мають в ізотонічних розчинах при рН 6,0-9,0. Аденовіруси стійкі до дії ефіру, хлороформу, детергентів (оскільки не містять ліпідів), але інактивуються хлорвмісними сполуками.

Геном: двохланцюгова лінійна ДНК з м.м. 20-25 МД, містить кінцеві інвертовані повтори, які дозволяють утворювати кільцеві 1-ланцюгові молекули. На 5'-кінцях ланцюгів ДНК знаходиться термінальний білок, ковалентно зв'язаний з дезоксицитидином. Він необхідний для ініціації реплікації ДНК (відповідає за інфекційність днк).

Аденовіруси, що мають онкогенні властивості, за нуклеотидним складом ДНК відрізняються від неонкогенних вірусів (встановлено для аденовірусів людини):

А – у вірусів з високою онкогенністю – 48-49% ГЦ-пар,

В – у вірусів з низькою онкогенністю – 49-52% ГЦ-пар,

С – у неонкогенних вірусів – 56-59% ГЦ-пар.

Білки: 86-88% маси віріона. Понад 20 білків, серед них не менше 7 антигенів. Чотири комплементзв'язуючі антигени позначають буквами а, в, с і р:

А-антиген – зв'язаний з гексоном,

В-антиген – зв'язаний з основою пептона,

С-антиген – зв'язаний з фібрилами (фібрами),

Р-антиген – внутрішній антиген, який звільняється при руйнуванні віріона (білок серцевини).

Аденовіруси мають гемаглютинуючу активність: фібра прикріплюється своїм потовщенням до рецепторів клітин; з нею пов'язана гемаглютинація.

Репродукція. Вірус атакує, в першу чергу, мукоепітеліальні клітини кон'юктиви, дихальних шляхів, шлунково-кишкового і сечостатевого трактів. Приєднання до рецепторів клітин господаря відбувається завдяки фібрам. В клітинах природного господаря аденовірусів має місце продуктивна інфекція (літична). Вірус розмножується в цитоплазмі клітин хазяїна, але реплікація вірусної днк відбувається в ядрі клітини-господаря. Під час репродукції аденовірусів у заражених клітинах утворюються внутрішньоклітинні включення, які є місцем синтезу днк, накопичення вірусних білків і утворення віріонів. Вірусні білки і днк синтезуються із значним надлишком. До складу віріонів включаються тільки 20% новосинтезованої днк і 6-10% білка. Аденовіруси важко вивільняються з інфікованих клітин.

Фази репродукції:

1) адсорбція на клітинній мембрані: прикріплення вірусу за допомогою фібрів до специфічних рецепторів → рецепторний ендоцитоз. Адсорбція проходить і при низькій температурі (0-4°С), але наступні стадії проникнення і екліпса – при температурі не нижче 37°С. Роздягання починається в цитоплазмі → транспорт «напівроздягнутого» вірусу до ядра; остаточне роздягання вірусу біля ядерної мембрани → вивільняється ДНК, асоційована на 5'-кінці з термінальним білком, яка проникає в ядро клітини;

2) рання транскрипція (аденовіруси інгібують синтез клітинних ДНК, білків, проте транскрипція клітинної мРНК залишається активною в ядрі). Рання транскрипція здійснюється клітинною ДНК-РНК-полімеразою (до реплікації ДНК) → ранні білки (ДНК-полімераза, термінальний білок (у вигляді попередника), пухлинний Т-антиген і Рр-антиген (останній є, ймовірно, сумішшю Т-антигена і одного антигена серцевини віріона)) – неструктурні білки.

Особливість аденовірусної ДНК: одні і ті ж ділянки геному можуть бути і інтронами, і екзонами для різних мРНК, які зчитуються з одної області ДНК.

3) реплікація ДНК – в ядрі, здійснюється клітинними системами синтезу ДНК (до початку реплікації синтез клітинної ДНК вже заінгібований на 90%), а також вірусними ферментами – продуктами ранніх мРНК. Термінальний білок (Tr) слугує затравкою для реплікації ДНК.

4) пізня транскрипція: є гіпотеза, що накопичені продукти ранніх генів модифікують клітинну РНК-полімеразу II, щоб дозволити транскрипцію пізніх генів → пізні мРНК (з'являються після початку синтезу ДНК) → пізні білки – структурні (всі структурні антигени, білки капсиду і серцевини) і неструктурні – беруть участь в збиранні віріонів.

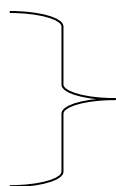
5) збирання віріонів відбувається в ядрі. Спочатку утворюються мультимерні білкові антигени – фібри і гексони, потім – капсиди → інкапсидна ДНК → незрілі віріони → (модифікація білків) → дозрілі віріони. Білків синтезується так багато, що вони накопичуються на пізніх стадіях інфекції в ядрі у вигляді кристалів. В ядрах клітин нагромаджуються віріони, які утворюють кристалічні скупчення, а також порожні капсиди і «неповні форми» (віріони з меншою кількістю днк). Дефектне збирання аденовірусних частинок зростає при нестачі аргініну та при підвищеній температурі (н-д, при 42°С у культурі клітин вірусна днк і мрнк синтезується, але збирання білків в капсомери не відбувається, → синтез інфекційних частинок падає на 2 порядки).

6) вихід віріонів – після руйнування клітини. Кожна клітина продукує ~1млн частинок, але основна їх кількість залишається зв'язаною з клітинними ядрами. Інфекційний цикл – 20-25 год.

Аденовіруси викликають продуктивну (літичну) інфекцію тільки в культурі клітин природного господаря, в інших клітинах – абортівна інфекція, трансформація клітин. У людей аденовіруси не призводять до утворення пухлин, але аденовіруси онкогенні для хом'яків, щурів, кроликів – при трансформації відбувається інтеграція геному аденовірусів з клітинним геномом.

Аденовіруси людини за онкогенними властивостями поділяються на групи:

а. – високоонкогенна



за їх здатністю індукувати пухлини у новонароджених хом'яків

В – слабоонкогенна
 с –
 D – } НЕОНКОГЕННА

Пухлинні клітини продукують велику кількість пухлинного т-антигена, який є специфічним для кожної з груп а, в, с, d і локалізується, в основному, в ядрі.

Патогенез.

Аденовіруси уражають дихальні шляхи, очі, лімфоїдну тканину глотки, кишечник, сечовий міхур, викликають і загальну реакцію (лихоманку, інтоксикацію). Найчастіше запальний процес локалізується у вхідних воріт інфекції – верхні відділи дихальних шляхів, на кон'юнктиві очей: → риніт, ларингіт, пневмонія, трахеобронхіт. Вірус може проникати в легені, розмножуватись в епітелії слизової оболонки бронхів, альвеол → пневмонії. Аденовіруси можуть потрапити в кишечник і розмножуватись в його слизовій оболонці → гастроентерити (через кров або через рот). Уражають лімфоїдну тканину: мигдалики, аденоїди, регіонарні лімфатичні вузли. Характерна ознака аденовірусних хвороб – більш тривалий інкубаційний період порівняно з іншими респіраторними інфекціями (6-9 днів), повільний розвиток. Респіраторний, кон'юнктивний та кишечний синдром захворювання можуть зустрічатися разом або окремо. Аденовіруси здатні персистувати в тканинах мигдаликів та аденоїдів (=> періодичні ангіни або хронічний тонзиліт).

Імунітет: після аденовірусної інфекції – нестійкий і нетривалий імунітет до певного серотипу вірусу (не захищає від іншого серотипу). У новонароджених материнські антитіла зберігаються до шести місяців. У дорослих антитіла, що нейтралізують віруси, знайдені до великої кількості серотипів.

Епідеміологія: аденовіруси циркулюють протягом всього року, частіше в холодний період. Шляхи зараження – повітряно-крапельний, предмети побуту, через рот, воду). Спалахи аденовірусних інфекцій найчастіше бувають у лікарнях, дитячих садках, інтернатах тощо.

РОДИНА PAPILLOMAVIRIDEA

Папіломавіруси – ДНК вмісні віруси, що входять до складу 16 родів, які включають види патогенні для тварин та людини: віруси папіломи людини, вірус папіломи кролів (вірус папіломи Шоупа), вірус папіломи мавп, вірус папіломи собак, вірус папіломи ВРХ, щурів тощо. Віруси вражають базальні клітини дерми і характеризуються вираженим тропізмом до тканин шкірних покривів і слизових оболонок.

Характерні ознаки папіломавірусів:

- діаметр віріонів – 55;
- прості віруси з ікосаедричним типом симетрії, 72 капсомери;

- 2-ниткова кільцева ДНК; ДНК у комплексі з гістонами, які мають клітинне походження;
- розмноження вірусу – в ядрі;
- більшість відомих вірусів мають пухлиноутворюючі властивості.

Вірус папіломи людини. Викликає утворення папілом (бородавок) та кондилом статевих органів, ануса, на слизовій оболонці порожнини рота, дихальних шляхів, ШКТ. Деякі папіломавіруси викликають утворення злоякісних пухлин – рак шкіри та геніталій (серотипи 5, 8). Персистуючі папіломавіруси (переважно типи 16 та 18) регулярно знаходять у злоякісних пухлинах геніталій, в основному, в клітинах раку шийки матки. У лабораторних умовах папіломавіруси не культивуються.

В останні роки, виявлено, що гістологічно рак гортані, стравоходу і легенів дуже схожі на рак шийки матки, і вони можуть також включати віруси папіломи. Зараз ведеться інтенсивні дослідження причинно-наслідкового зв'язку між певними видами раку порожнини рота і глотки та ВПЛ 16.

На сьогодні відомо понад 100 типів вірусу папіломи людини, але, очевидно, не всі з них пов'язані з раком, однак папіломи можуть викликати до 16% новоутворень в жінок та до 10% всіх випадків раку у світі.

Рак вульви, статевого члена і шийки матки пов'язані з серотипами вірусу папіломи людини 16 18, але найбільш поширеними генітальними вірусами папіломи людини (ВПЛ) є типи 6 і 11. Як і слід було очікувати, якщо вони дійсно є причиною деяких видів раку, типи 16 і 18 викликають онкотрансформацію людських кератиноцитів. Німецькими вченими було показано, що в 1 з 30 жінок, інфікованих ВПЛ 16, розвиваються злоякісні захворювання, у той час, як 1 з 500 інфікованих людей розвивається рак статевого члена або вульви. Оскільки не у всіх інфікованих людей розвивається рак, то, ймовірно, існують кофактори в стимулюванні захворювання. Такі стимулюючі чинники були виявлені при раку шлунково-кишкового тракту у великої рогатої худоби, їжа якої містила папороть. Люди з ВІЛ-інфекцією або СНІДом, піддаються підвищеному ризику розвитку раку, спричиненого ВПЛ, як і пацієнти з іншими формами імунodefіциту.

Той факт, що вірус, як правило, виявляють у пухлинах (часто в пухлинних клітинах наявні копії вірусного генома) не доводить те, що вірус викликав рак. Асоціація може бути швидше випадковою, ніж причиною. Тим не менш, численні епідеміологічні дані свідчать про ефективність вакцин проти ВПЛ для запобігання розвитку раку шийки матки.

РОДИНА POLYOMAVIRIDAE

Поліомавіруси інфікують велику кількість хребетних. Усі поліомавіруси віднесені до родини поліоварвіруси, яка включає лише один рід *Polyomavirus*. До цього роду належать вірус поліоми мишей, мавпячий вакуолізуючий вірус SV40, вірус людини ВК та JC та ін.

Характерні ознаки папіломавірусів:

- діаметр віріонів – 55;

- прості віруси з ікосаедричним типом симетрії, 72 капсомери;
- 2-ниткова кільцева ДНК; ДНК у комплексі з гістонами, які мають клітинне походження;
- розмноження вірусу – в ядрі;
- більшість відомих вірусів мають пухлиноутворюючі властивості.

Мавпячий вакуолізуючий вірус SV40

Вірусу SV40 був спочатку виявлений в резус-клітин нирок мавп, які використовувались для отримання інактивованої вакцини проти вірусу поліомієліту. Було виявлено, що інактиваний вірус поліомієліту викликав цитопатичну дію щодо клітин нирок африканських зелених мартиншук, що вказувало на наявність у вакцині живих вірусів, які не інактивувались формаліном, який використовується для інактивації вакцинного вірусу. Багато перших одержувачів протиполіомієлітної вакцини отримали супутньо вірус SV40 (оскільки в їх крові були виявлені анти-SV40 антитіла). Проте підвищеної захворюваності на рак у цих пацієнтів не була виявлено.

Морфологія. Діаметр віріонів – 45-55 нм; віріони містять тільки ДНК і білок; капсид ікосаедричний, зовнішня оболонка відсутня. До складу віріонів входять 6 структурних білків, з них 3 вірусоспецифічні:

VP1 – основний білок віріона, утворює гексони (4200 молекул на віріон)

VP2 }
VP3 } утворюють пентони (мінорні білки)

ДНК всередині віріона асоційовані з трьома структурними білками, які є клітинними гістонами: VP4, VP5 і VP6.

Геном – кільцева суперспіралізована ДНК. Унікальна особливість геному паповавірусів – його організація у вигляді мініхромосоми, подібної до хромосом клітини. Мініхромосома складається з нуклеосом, побудованих з клітинних гістонів. На кожному нуклеосому намотується близько 200 пар основ, між нуклеосомами є близько 40 пар вільних пар, які чутливі до дії нуклеаз.

Антигенні властивості. Важливе значення мають ранні неструктурні білки – Т-антигени та специфічний трансплантаційний пухлинний антиген (СТПА).

Репродукція. При зараженні чутливих клітин вірусом SV40 може виникнути продуктивна або інтегративна інфекція, за якою => онкогенна трансформація клітини.

Продуктивна інфекція: адсорбція на клітинних рецепторах → ендоцитоз → транспорт до ядра, де відбувається роздягання і рання транскрипція на одній нитці ДНК. Неструктурні білки, необхідні для реплікації заковані у гені А. Транскрипція здійснюється клітинною РНК-полімеразою.

Ген А кодує ранні білки (неструктурні):

- 1) Т-антиген (великий антиген)
- 2) Середній Т-антиген (у вірусу поліоми)
- 3) t-антиген (малий антиген)
- 4) СТПА

5) U-антиген (у SV40)

- Т-антиген – основний продукт гену А; він накопичується в ядрах заражених клітин, відповідає за ініціацію реплікації вірусної ДНК (механізм невідомий; Т-антиген, можливо, має протеїнкіназну активність).

- Середній Т-антиген (вірус поліоми): функція невідома; можливо, є трансформуючим білком.

- t-антиген (малий антиген): функція невідома.

- СТПА: відіграє роль у специфічному протипухлинному імунітеті; можливо, є частиною Т- антигена (як і U-антиген).

Реплікація здійснюється клітинними ферментами. Збирання віріонів – в ядрі. Спочатку відбувається асоціація віріонних ДНК клітинними гістонами, потім – самозбирання нуклеокапсидів. Дозрілі віріони накопичуються в ядрі у вигляді кристалів, які звільняються з клітини після її загибелі.

Хоча SV40 трансформує клітини людини в культурі клітин, він не володіє онкогенними потенціями для людини, проте викликає саркоми при введенні нестатевозрілим хом'якам.

Віруси поліоми людини. Добре розмножуються у культурі клітин.

SV40: в частині клітин однієї популяції розвивається продуктивна, а в частині – абортівна інфекції.

Більшість вивчених поліомавірусів (SV40, ВК, JC, вірус поліоми) здатні, викликати трансформацію клітин, в яких виникає абортівна інфекція. Поліомавіруси, очевидно, не патогенні для своїх природних господарів. Вони поширені серед відповідних видів тварин і людей. Вірус SV40 поширений серед азіатських мавп *Macacus*; антитіла до вірусів ВК і JC знайдені у більшості людей; віруси поліоми широко зустрічаються серед диких та лабораторних мишей.

Віруси ВК і JC були виявлені в 1971 році, але не з пухлин. Вірус ВК виділений з сечі пацієнтів із трансплантованою ниркою, а вірус JC – з мозку хворого на лімфомою Ходжкіна. Далі було виявлено, що вони викликають пухлини при введенні тваринам. Від 70 до 80% людського населення має антитіла до JC. Цей вірус, як відомо, є причиною PML (мультифокальної лейкоенцефалопатії) – захворювання, пов'язаного з імуносупресією. У 1979 р. частота зустрічання цього захворювання становила 1,5 на 10 млн. населення. Він стає набагато більш поширеним в зв'язку із поширенням СНІДу і спостерігається в 5% хворих на СНІД. ВК вірус є важливою причиною нефропатії імуносупресованих хворих з трансплантованими нирками. Майже все населення у віці до 10 років в західних країнах має антитіла до вірусу ВК. Нещодавно виявили зв'язок між ДНК вірусу ВК з розвитком раку передміхурової залози.

Три інших вірусів поліоми людини недавно були описані: K.I., WU і Меркель клітинний поліомавірус. Останній вірус викликає рідкісні види раку шкіри (клітинна карцинома Меркеля).

Поліомавіруси, як правило, літичні і коли трансформація відбувається, це відбувається тому, що трансформуючий вірус є дефектним. Після інтеграції в ДНК хазяїна, тільки ранні функції транскрибуються в РНК і виражаються у вигляді білкового продукту – пухлинних антигенів. Оскільки експресія генів пухлинних

антигенів має важливе значення для перетворення клітин, вони можуть бути класифіковані як онкогени. Онкоген – це ген, який кодує білок, який потенційно може перетворити нормальну клітину в злоякісну клітину.

РОДИНА PARVOVIRIDAE

Назва походить від лат. *parvus* – маленький. Це одні з найменших ДНК-вмісних вірусів. Господарі – ссавці, птахи, комахи, найпростіші.

Родина включає три роди:

Parvovirus

Densovirus - вірус денсонуклеозу у комах

} Недефектні (здатні самостійно розмножуватися)

Dependovirus або AAV- аденоасоційовані віруси – дефектні (реплікуються у присутності вірусу-помічника – аденов. або герпесв.). У людей знайдені Dependovirus, і, можливо, Parvovirus – в. гастроентериту людини (норцокський агент) і парвовірус людини B-19.

Стабільність. Parvoviridae – одні з найбільш стабільних вірусів ссавців. Витримують рН 3,0 і нагрівання при 56°C протягом кількох годин. При низьких температурах зберігаються кілька років. Інактивуються 3%-им перекисом водню. Чутливі до УФ.

Персистенція вірусу. У дорослих тварин – латентна інфекція. Активація вірусу – під дією рентгену, під час вагітності.

Дефектність: тільки аденовіруси – повні помічники, неповний помічник – вірус герпесу.

Морфологія. Діаметр віріона 18-26 нм, ікосаедричний капсид з 32 капсомерів, не містить ліпіди і вуглеводи.

Геном – одноланцюгова лінійна ДНК. У віріонах автономних парвов. – ланцюги, в основному, однієї полярності (>95%) – комплементарні в. мРНК. У віріонах аденоасоційованих в. – ланцюги різної полярності (+ або -) у приблизно однакових кількостях («мінус-віріони» і «плюс-віріони»). На «—» симетрична послідовність, яка утворює шпильку (між нуклеотидами – водневі зв'язки).

Білки. Parvoviridae мають три структурних білка VP1 VP2 і VP3. Всі три білки закодовані однією послідовністю ДНК.

Репродукція. Продуктивна інфекція: автономні парвовіруси мають високу специфічність до господаря. AAV у лабораторних умовах здатен рости в клітинах, якщо в них розмножуються аденовіруси.

Реплікація і збирання віріонів – в клітинному ядрі, забезпечується, в основному, клітинними системами і або вірусами-хелперами.

Транскрипція: транскрибується тільки «мінус»-ланцюг ДНК, утворюється три основних транскрипта, у яких спільний 3'-кінець і різні 5'-кінці. мРНК кепіровані і поліаденільовані, є сплайсинг. Найкоротша мРНК кодує всі три VP, інші дві – неструктурні білки.

Трансляція. Структурні білки: на мРНК – із пропуском стоп-сигнала.

Неструктурні білки остаточно не ідентифіковані. Вважається, що функція неструктурних білків - участь в реплікації ДНК (можливо, це 5'-кінцевий білок автономних парвовірусів).

ДІЧ: поширені, включають одноланцюгові ДНК з внутрішніми делеціями або дволанцюгові ДНК (неповні) – утворюються внаслідок помилок при реплікації.

Латентна інфекція AAV: AAV здатні проникати в ядро клітини → роздягання ДНК і за відсутності вірусу-хелпера, але при цьому вірусні макромолекули не синтезуються, а ДНК інтегрується з клітинним геномом. На відміну від інших ДНК-ядерних вірусів, інтеграція AAV не викликає трансформацію клітини. При наступному зараженні клітини вірусом-хелпером → репродукція AAV.

Взаємодія вірусу AAV і аденовірусу: 1) аденовірус дає можливість реплікуватись AAV (ранні гени аденовірусу); 2) AAV гальмує літичну реплікацію і онкогенність аденовірусу (конкуренція за якийсь продукт аденовірусних генів, який на ранній стадії зараження – в обмеженій кількості). Гіпотеза про стадії онкогенності: при одночасному зараженні клітин хом'яків в. AAV і аденовірусом → знижується на 80% кількість пухлинного антигену => це дає час для більш ефективної імунної відповіді організму.

Вірус B19 – найбільш патогенний для людини: викликає інфекційну еритему, гемолітичну анемію, уражає суглоби. Зараження – повітряно-крапельним шляхом: спочатку розмножується в клітинах респіраторного епітелію, потім => в кістковий мозок. Вірус має ембріотоксичну дію → народження мертвої дитини.

РОДИНА HEPADNAVIRIDAE

Родина об'єднує віруси гепатиту В людини, гепатитів лісових бабаків (WHV – woodchuck hepatitis), земляних білок (GSHV – ground squirrel hepatitis), пекінської качки (DHV) та ін. Назва родини складається з двох слів: “hepar” – печінка, “dna” – ДНК, що вказує на тип геному і тропність вірусів, що входять до складу родини.

Вірус гепатиту В (HBV)

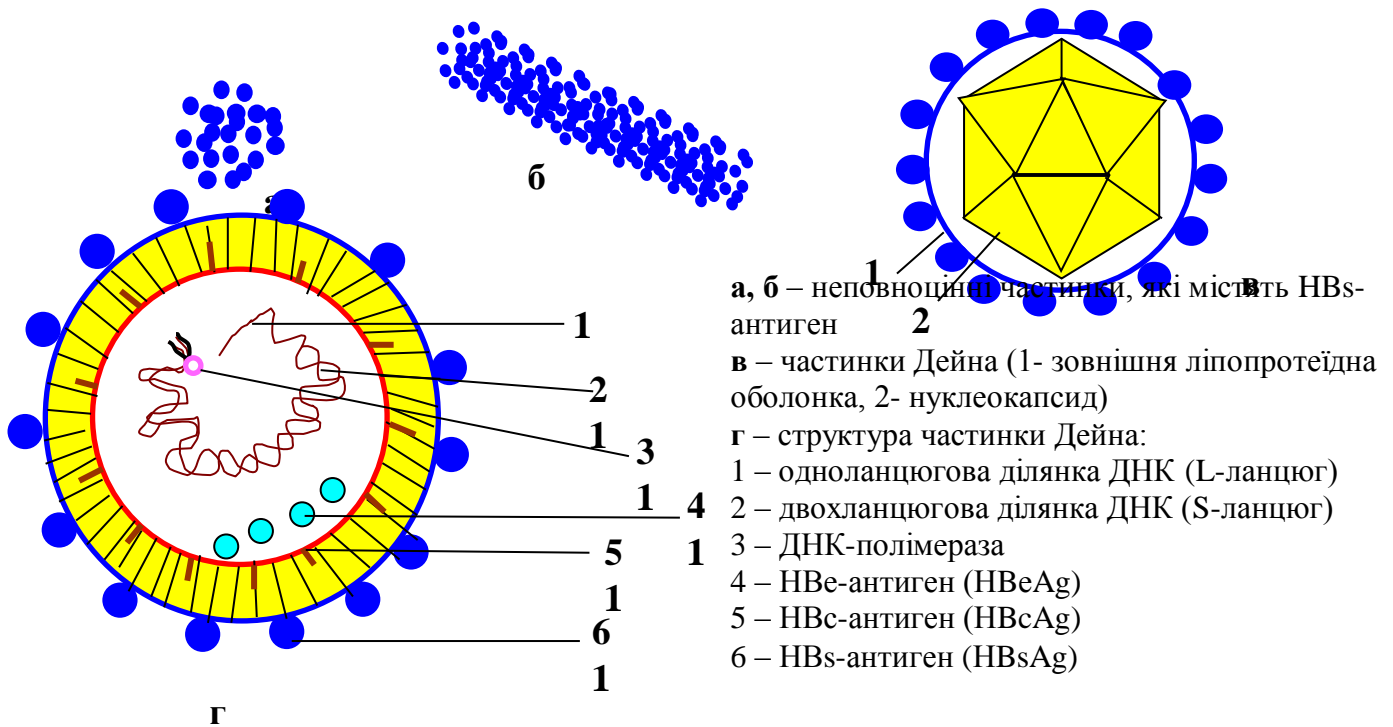
Морфологія. У крові хворих на гепатит В циркулюють три типи частинок: 1) малі поліморфні сферичні частинки діаметром 16-25 нм;

2) тубулярні (нитковидні) частинки діаметром 10-20 нм і різної довжини (до 700 нм);

3) великі сферичні діаметром 42-45 нм (частинки Дейна), описані в 1970 Dane et al. Ці частинки складаються з серцевини діаметром 27 нм, яка містить двохниткову кільцеву ДНК, оточену мембраною товщиною 2 нм, та зовнішньої ліпопротеїдної оболонки.

(1) і (2) – це неповноцінні віріони, головним чином, фрагменти зовнішніх оболонок. Нитковидні частинки – це агрегати сферичних частинок. Частинки містять поверхневий антиген HBs і накопичуються в результаті надлишкової продукції поверхневого компонента частинок Дейна (кількість сферичних і

тубулярних частинок може перевищувати кількість частинок Дейна у 10^4 і більше раз).



Структура вірусу гепатиту В

Хімічний склад і фізико-хімічні властивості: віріони, окрім ДНК, містять білки, ліпіди, вуглеводи. Частинки HBs-антигена – глікопротеїди.

Геном: 2-ланцюгова ДНК з 1-ланцюговою ділянкою. “-”- ланцюг (L-ланцюг) повний з короткими ділянками на 5'-кінці, які перекриваються. “+”- ланцюг (S-ланцюг) неповний, 3'-кінець має різну довжину, розрив досягає 30-40% довжини ДНК. Дефект заповнюється вірусною ендегенною ДНК-полімеразою. Mr (ДНК) = $2,1 \cdot 10^6$, ~ 3150 пар нуклеотидів. Геном має 4 рамки зчитування і складається з 4 генів – S (друга рамка зчитування), C (третя рамка зчитування), P (перша рамка зчитування, найбільший) і X (четверта рамка зчитування, на липучих кінцях ДНК), які сильно перекриваються.

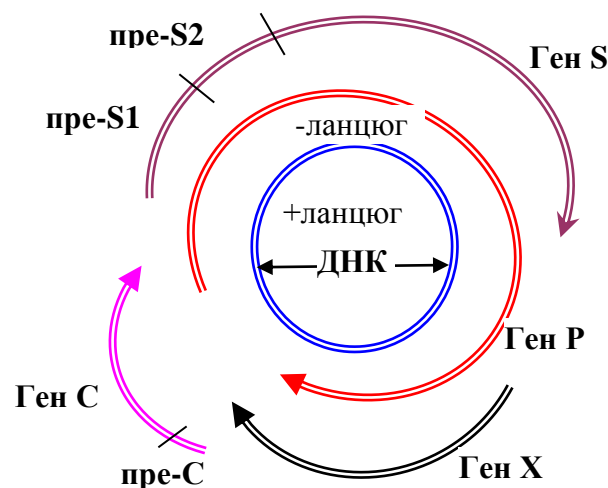


Рис. 2. Схематичне зображення ДНК і розташування генів

Білки, антигени.

Серцевина віріонів містить ДНК-полімераза, протеїназу, HBe-антиген (HBeAg) і HBc-антиген (HBcAg).

HBcAg (hepatitis B core antigen) – антиген серцевини, у вільному вигляді не виявляється, асоційований з частинкою Дейна і виявляється у ядрах заражених гепатоцитів.

HBeAg (e-enzyme) – зустрічається у крові у вільній формі, зазвичай при наявності HBs-антигена.

HBs-антиген (s-surface) – поверхневий антиген, зустрічається у крові, є маркером активності HBV. У цьому антигені містяться ліпіди (до 30%) і 2 білки, один з них глікопротеїн. У HBs знайдено кілька антигенних детермінант: а – зустрічається у всіх HBsAg, а також дві пари, які взаємно виключають одна одну – d або y, w або r => 4 основні підтипи HBsAg: ayw, ayr, adw, adr. Описані також додаткові детермінанти. Захист проти зараження HBV забезпечує імунізація високоочищеними частинками HBsAg або введення препаратів антитіл проти HBsAg.

Стійкість до дії фізико-хімічних факторів. Віріони чутливі до дії ефіру і детергентів, витримують нагрівання до 100°C протягом 1-2 хв (стійкість до температури підвищується, якщо віріони знаходяться у сироватці крові). Після 10-хвилинного кип'ятіння зберігається антигенна, але не інфекційна активність вірусу. Антигенна активність зберігається при низьких значеннях рН (2,4). Обидві активності зберігаються при УФ опроміненні плазми крові, зберіганні при -20°C протягом 15 років, при повторному заморожуванні/розморожуванні. Повна інактивація вірусу – після 30-хвилинної стерилізації при 121°C.

Репродукція. HBV не культивується в лабораторних умовах. Єдина сприйнятлива тварина – шимпанзе. Отримані перероджені культури первинного раку печінки, в яких геном вірусу знаходиться в інтегрованому стані; культури продукують HBsAg.

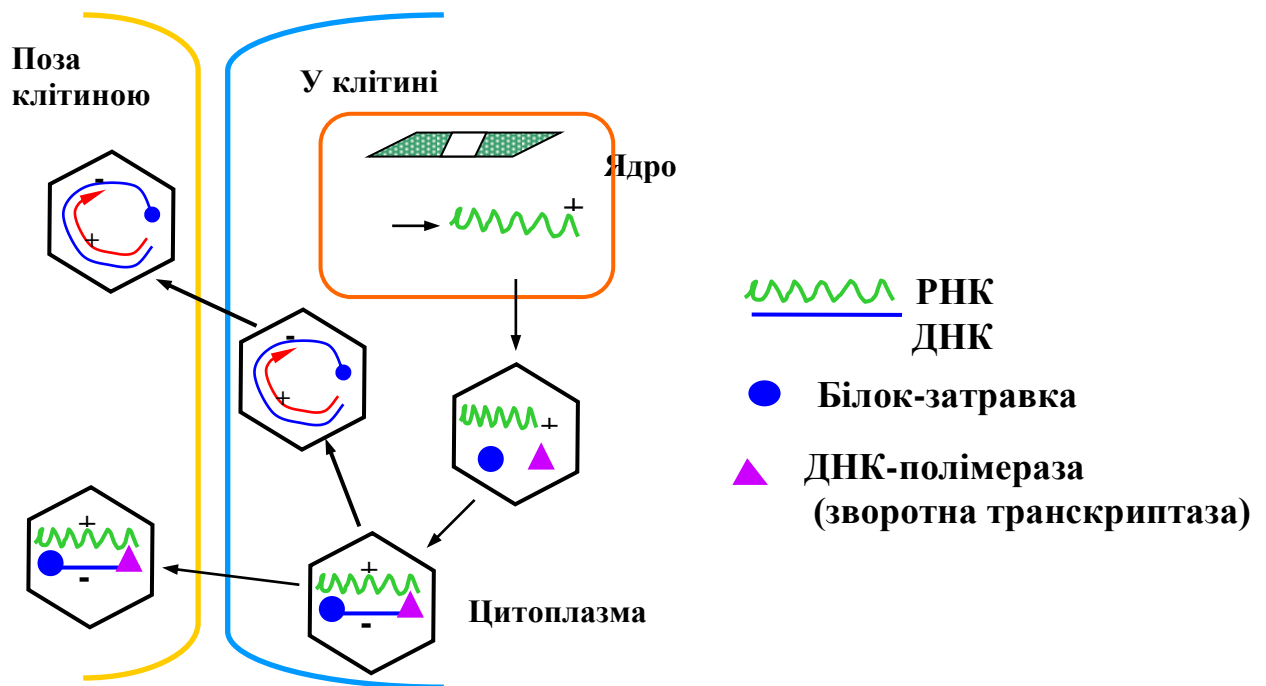
Механізм репродукції вірусу, в основному, гіпотетичний. HBV високоспоріднений до гепатоцитів. Вірус проникає у клітини печінки шляхом рецепторного ендоцитозу → у клітині відбувається роздягання вірусу → вірусна ДНК-полімераза добудовує відсутню ділянку другої нитки ДНК (S) з 3'-кінця. L-ланцюг ("-"-ланцюг) має 4 відкриті рамки зчитування: 2 (ORF2) → мажорний поліпептид HBsAg, ORF3 → мажорний поліпептид серцевини віріона. ORF1 повністю перекриває ORF2.

"+"-ланцюг вірусної ДНК має таку ж послідовність нуклеотидів, як і вірусна мРНК, а "-"-ланцюг ДНК комплементарний мРНК.

Інфекція може бути:

- **продуктивна:** відбувається транскрипція ДНК вірусу клітинними ферментами → утворення мРНК → синтез вірусних білків. Реплікація ДНК відбувається унікальним способом – з використанням у якості проміжної форми РНК. Збирання віріонів в цитоплазмі гепатоцитів за участю мембран ретикулума.

- **інтегративна**: після добудовування 2-го ланцюга ДНК → інтеграція ДНК з клітинним геномом поблизу від сильного промотору, можливо, в ділянці альбумінових генів => клітина починає виробляти величезний надлишок HBsAg.



Гіпотетичний механізм реплікації HBV

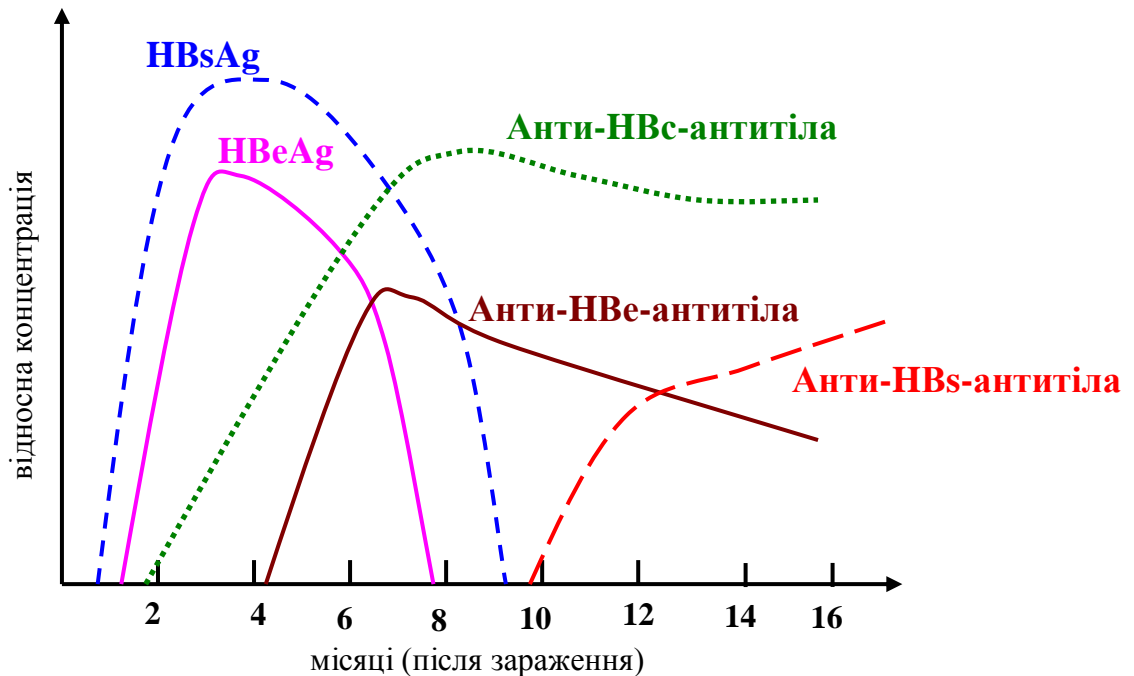
Пояснення до схеми. Після проникнення вірусу в клітини печінки у клітинних ядрах формуються замкнені кільцеві вірусні ДНК. Вони функціонують як матриці для синтезу вірусних мРНК і синтезу “+”-ланцюга РНК довжиною як ДНК. На останній синтезується “-”-нитка ДНК:

“+”-ланцюг РНК повної довжини новосинтезована вірусна ДНК-полімераза (зворотна транскриптаза) білок-затравка для синтезу “-”-ланцюга ДНК	}	об’єднуються з мажорним білком серцевини →
--	---	---

→ нуклеокапсид (серцевина вірусу). Всередині нуклеокапсиду синтезується “-”-ланцюг ДНК; РНК-матриця поступово деградує під дією РНКазі II. На матриці “-”- нитки ДНК (кільцевої) синтезується “+”-ланцюг ДНК. Потім частинки серцевини збираються у повні віріони з HBsAg і ліпідними оболонками клітинної мембрани. Вихід вірусу з клітини може відбуватися на різних етапах збирання: у крові знайдені віріони, що містять гібриди ДНК-РНК, а також частково 1-ланцюгові кільцеві ДНК.

Інтеграція вірусної ДНК з клітинною ДНК: отримані докази, що це відбувається у багатьох випадках. Вважають, що вірусна ДНК включається в одні і ті ж ділянки різних клітин печінки одного хворого (інші інтегративні віруси, наприклад, ретровіруси, інтегруються в різні випадкові ділянки). Роль інтеграції

HBsAg	
Анти-НВс-антитіла	
Анти-НВе-антитіла	
Анти-НВs-антитіла	



Динаміка появи серологічних маркерів гепатиту В

Таблиця. Інтерпретація серологічних даних при гепатиті В

Наявність антигенів		Анти-НВs-антитіла	Анти-НВс-антитіла		Інтерпретація
НВs	НВе		IgG	IgM	
—	—	—	—	—	у минулому не було інфекції
—	—	—	+ (слабо)	—	інфекція у минулому
—	—	+	—	—	інфекція у далекому минулому
—	—	— або +	+	—	Рековаленсія або інфекція в минулому
+	+	—	— або +	+	Гостра інфекція
+	— або +	—	+ (сильно)	—	Хронічна інфекція
+	—	—	—	—	носієство

HBsAg з'являється у крові хворих через 1-4 тижні після зараження і за декілька тижнів до підвищення рівня ферментів у сироватці, максимального рівня HBsAg досягає в пік захворювання і в наступні 3 місяці його кількість або знижується, або циркуляція HBsAg продовжується; його виявлення через рік після перенесеного захворювання свідчить про розвиток хронічного гепатиту чи

безсимптомного носійства. Виявлення у крові HBe-антигена одночасно з HBs-антигеном вказує на наявність гострої інфекції. Тривале персистування HBe антигена пов'язано з хронізацією процесу. Анти-HBs-антитіла можна виявити через 1-3 місяці після зникнення HBs-антигену, вони присутні в крові протягом 3-4 літ. Анти-HBe-антитіла pojawiaються в крові через 3-5 тижнів після появи HBs-антигену. HBe-антиген виявляється у крові в інкубаційному періоді, невдовзі після появи HBs-антигену, і знижується при появі жовтухи. Через 1-3 тижні з'являються анти-HBe-антитіла, які зберігаються у невисоких титрах протягом кількох місяців. Встановлення діагнозу зазвичай ґрунтується на виявленні HBs і HBe-антигенів, анти-HBs і анти-HBe-антитіл класів IgM і IgG. Наявність анти-HBs-антитіл класу IgM свідчить про гострий гепатит В. Високі і стабільні титри анти-HBs свідчать про хронічний процес.

Епідеміологія. Основний шлях передачі інфекції – парентеральним – через кров (з хірургічними інструментами, при лікуванні зубів, лабораторних аналізах, при операціях, при переливанні крові, педикюр, манікюр тощо). Інфекційність зберігається навіть при розведенні крові в мільйони разів. Зараження можливе при побутових і статевих контактах, через плаценту (всі біологічні рідини організму хворих містять вірус).

Профілактика. Попередження зараження при парентеральних процедурах: стерилізація хірургічних інструментів, шприців, використання одноразових шприців та голки, виявлення носіїв HBsAg у донорів крові. За даними ВООЗ у світі – понад 200 млн. носіїв HBsAg.

Вакцина: 1) інактивована вакцина (формалін, УФ, рентген) із HBsAg, який отримують із плазми носіїв; 2) генно-інженерні способи утворення синтетичних вакцин.

	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D (дельта)	Гепатит Е	Гепатит G
Родина	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Circular RNA similar to plant viroid	Similar to Calicivirus	Flavivirus
Нуклеїнова кислота	RNA (+)	DNA (частково подвійний ланцюг)	RNA (+)	RNA (-)	RNA (+)	RNA (+)
Захворювання	Інфекційний гепатит	Сироватковий гепатит	Гепатит ні А, ні В		Кишковий гепатит ні А, ні В	Гепатит ні А, ні В, ні Е, ні С
Розмір	~ 28 нм	~40 нм	30 – 60 нм	~40 нм	30 – 35 нм	
Суперкапсид	немає	є	є	є	ні	

Вірус гепатиту С (гепатит ні А ні В)

Морфологія, фізико-хімічні і біологічні властивості досі ще не вивчено. Діаметр віріона – 30-60 нм, є гліколіпідна оболонка, чутливий до ефіру, УФ,

витримує нагрівання до 50°C. У даний час його за будовою геному відносять до флавівірусів (“+”-нитка РНК). Геном має одну рамку зчитування і кодує три структурних і 5 неструктурних генів. Деякі дослідники припускають, що вірус гепатиту С є рекомбінантом рослинних і тваринних вірусів або є проміжним вірусом, здатним інфікувати як тих, так інших. Люди найчастіше інфікуються ВГС під час переливання крові та її препаратів. Інкубаційний період - 30-50 діб. Перебіг гострої інфекції, порівняно з гепатитом В, значно легший. У 70% випадків гострої інфекції захворювання проходить без клінічних проявів, 54-50% усіх форм гепатиту С переходить у хронічну форму, у 20% - це призводить до цирозу печінки. ВГС відіграє значну роль у виникненні раку печінки. Анти-ВГС-антитіла з'являються через 4-32 тижні. Вірус гепатиту С (а також вірус гепатиту G) належить до флавівірусів.

Вірус гепатиту Е (HEV, гепатит ні А ні В) – збудник епідеміологічних спалахів гепатиту в країнах Азії, Африки і Близького Сходу. Передається, як і вірус гепатиту А, фекально-оральним шляхом, а також при побутових контактах, проте немає серологічних маркерів гепатиту А. Вірус уражає, в основному, людей молодого і середнього віку, а вірус гепатиту А – дітей до 14 років. Гепатит Е спостерігається в тих країнах, де населення інфікується вірусом гепатиту А ще в перші роки життя. Після інкубації від 16 до 60 днів (в середньому 40 днів) проявляються типові симптоми гепатиту (жовтяниця, нездужання, біль в животі, нудота і т.д.). Вірус може виділятися з калом протягом декількох тижнів після появи симптомів. Не існує ніяких доказів щодо хронічних перебігів інфекції HEV, і персистенція у популяції може бути наслідком низького рівня інфекції в період між епідеміями. На сьогодні немає комерційно доступних тестів для рутинної діагностики та немає розроблених вакцин.

Клінічна особливість гепатиту Е – важкий клінічний перебіг хвороби з високою летальністю (20-40%) серед вагітних жінок. Встановлено деякі фізико-хімічні властивості цього вірусу: вірус чутливий до температурних перепадів, округлої форми діаметром 32-34 нм, на поверхні виявлено виступи й виразні западини. Вірус на даний час зараховують до родини Caliciviridae.

Розділ 2. РНК-ГЕНОМНІ ВІРУСИ

РОДИНА REOVIRIDAE

Назва родини утворена першими буквами слів «respiratory enteric orphan viruses» (респіраторні і кишкові віруси – сирітки). Назва виникла у зв'язку з тим, що перші віруси цієї групи „сирітки” (ECHO-10), виділені з дихальних шляхів та кишечника, на той час не поєднувались з жодним із відомих захворювань

Загальні ознаки:

- 1) 2-ланцюгова фрагментована РНК (10-12 фрагментів);

- 2) сферичний ікосаедричний капсид діаметром 60-80 нм (подвійний – внутрішній і зовнішній), суперкапсидна оболонка відсутня;
- 3) родина включає 6 родів, з них 3 об'єднують віруси тварин, 1 – комах, 2 – рослин:

Reovirus (Orthoreovirus) – віруси хребетних, геном з 10 фрагментів;

Orbivirus – віруси хребетних, але розмножуються і в комах (від «*orbis*» – кільце (за формою капсомерів)), геном з 10 фрагментів;

Rotavirus – віруси хребетних (від «*rota*» – колесо), геном з 11 фрагментів;

- 4) транскрипція: спочатку „мінус”-ланцюг. Повне роздягання віріону не відбувається;

- 5) реплікація – в цитоплазмі; утворюються цитоплазматичні включення; дозрівання – в ЕПР;

- 6) вихід віріонів – після лізису клітин.

Reovirus, напевно, не викликають захворювання у людей;

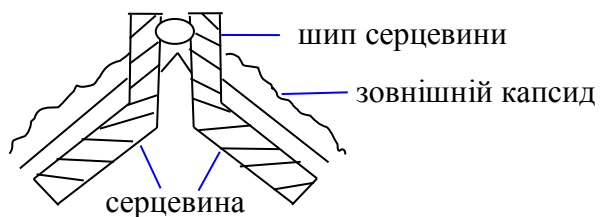
Rotavirus – збудники ентериту та діареї новонароджених;

Orbivirus викликають захворювання, в основному, у тварин (крім колорадської кліщової лихоманки).

Reovirus

Широко поширені в природі (велика рогата худоба, мавпи, собаки, кури, миші, дикі птахи, москіти).

Морфологія. Віріони мають діаметр 60-70 нм і складаються з двохланцюгової РНК, яка покрита подвійним ікосаедричним капсидом –внутрішнім (серцевина) і зовнішнім. Зовнішній капсид складається з 32 капсомерів діаметром 18 нм. Від серцевини до зовнішньої поверхні віріона відходять шипи із внутрішнім каналом, через який виходять назовні мРНК. Серцевина містить білки транскрипції та реплікації.



Геном: 10 фрагментів 2-ланцюгової РНК, 1 фрагмент=1ген. 20-25% маси віріонної РНК припадає на 1-ланцюгові РНК з малою м. м. (олігонуклеотиди); їх функція поки що невідома.

Білки. При електрофорезі виділяють 3 класи білків: великі (λ) – 1400-1500 амінокислотних залишків, середні (μ) – 700-800 амінокислотних залишків, малі (σ) – 350-400 амінокислотних залишків. Серед них виділяють 8 структурних білків (5 – в серцевині, 3 – $\mu 1C$, $\sigma 1$ і $\sigma 3$ – в зовнішньому капсиді). Білок $\sigma 1$ – вірусний антиген (гемаглютинін – 24 молекул на віріон; відповідає за зв'язування з клітинними рецепторами). Білок $\mu 1C$ відповідає за проникнення вірусу в клітину. Цей білок

утворюється шляхом протеолітичного нарізання білка $\mu 1$. Білок $\sigma 3$ зумовлює пригнічення клітинного синтезу і відповідальний за персистентну інфекцію.

Серцевина містить РНК-РНК-транскриптазу (вона стає активною після видалення зовнішнього капсиду) і ферменти, що утворюють сар-структуру; білок $\lambda 2$ формує шипи.

Стійкість до фізико-хімічних факторів. Віруси стійкі до нагрівання при 56°C протягом 2 год, ефіру, детергентів, 3% формаліну, 1% розчину H_2O_2 , стабільні при рН 2,2-8,0.

Репродукція. Вірус проникає в клітину шляхом ендоцитозу \rightarrow транспорнується в лізосоми. У лізосомах протеолітичні хімотрипсиноподібні ферменти роздягають зовнішній капсид \rightarrow геном у складі модифікованої серцевини починає функціонувати.

Транскрипція: тільки „мінус” ланцюги РНК. На утворених „+” ланцюгах синтезуються „-” ланцюги (\rightarrow реплікація). При транскрипції утворюється велика кількість „+” ниток РНК, які виходять через центральні канали. Частина „+” –ниток бере участь в реплікації; інша частина, модифікована сар-структурою і полі(А), функціонує як мРНК.

Транскрипція і реплікація у зараженій клітині строго регулюються. У процесі транскрипції утворюються ранні і пізні мРНК. Ранні мРНК синтезуються з 4 фрагментів РНК, а пізні мРНК – зі всіх 10 фрагментів. Транскрипція, реплікація і збирання вібріонів здійснюються на „вірусних фабриках” в цитоплазмі.

Вірус виходить з клітини після її загибелі. Для клітин, заражених реовірусами, характерні цитоплазматичні включення («вірусні фабрики»), ушкодження клітинного метаболізму, пригнічення синтезу ДНК, а також клітинної РНК і білків.

Патогенез. Вірус розмножується в епітелії слизової оболонки носоглотки і кишечнику. Вірус зв'язується з клітинами мікрворсинок кишечника, які покривають пейєровські бляшки (скупчення лімфатичних фолікулів). Ці клітини (М-клітини) є спеціалізованими епітеліальними клітинами, які транспортують макромолекули з просвіту кишечника в міжклітинний простір. М-клітини переносять вірус через слизову оболонку кишечника всередину пейєровських бляшок (лімфоїдна тканина) \rightarrow гіперплазія бляшок \rightarrow вірус переходить в лімфовузли мезентерію \rightarrow в селезінку \rightarrow через лімфатичну систему в кров.

Шляхи розповсюдження по організму: через кров, нервову тканину, лімфоїдні клітини. У дорослих захворювання часто буває безсимптомним, іноді інфекції верхніх дихальних шляхів та ентерити. У дітей – запалення верхніх дихальних шляхів або тонкого кишечника. Інфекція супроводжується лихоманкою, ринітом, фарингітом, кон'юнктивітом, проносом. Рідше спостерігаються пневмонія, міокардит, герпангіна. Відомі смертельні випадки серед новонароджених і маленьких дітей (ураження мозку?).

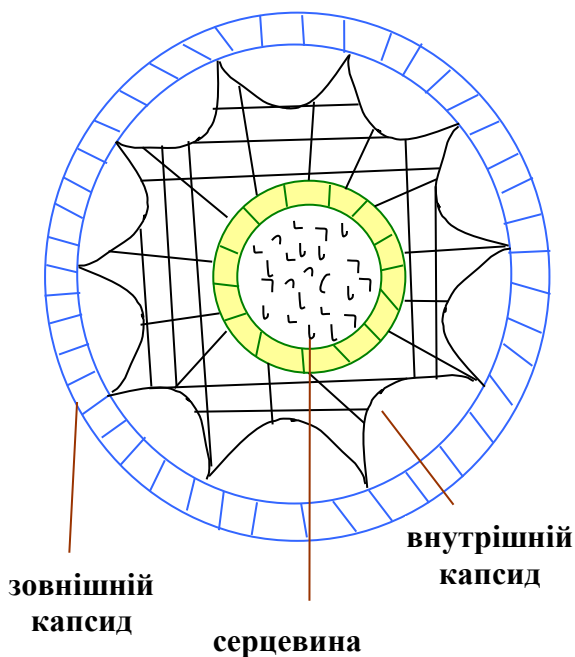
Імунітет. При інфекції з'являються специфічні антитіла. В 25-30 років більшість населення має антитіла до всіх трьох типів реовірусів, що свідчить про широку циркуляцію вірусу.

Епідеміологія. Основний шлях передачі – повітряно-краплинний, можливий фекально-оральний (аліментарний).

Реовіруси – стійкі у зовнішньому середовищі, тому часто є причиною епідемічних спалахів в дитячих колективах. Безсимптомні носії відіграють важливу роль в циркуляції вірусу.

Rotavirus

Ротавіруси – збудники гастроентеритів у дітей віком 1-6 років, а також у молодих тварин (ВРХ, мавп, коней, собак, овець, кроликів, мишей). Викликають 25% проносів у дітей до 1 року, 60% – в 3 роки, 40% – 4-6 років. Добре вивчені вірус діареї телят Небраскі (NCDV), вірус епізоотичної діареї мишей, вірус мавп (SA11).



Назва роду походить від лат. rota - колесо (такий вигляд мають віруси в електронний мікроскоп – коліщатка з товстою втулкою, короткими радіальними шпичками й чітко окресленим зовнішнім контуром). Віріон має діаметр 70-75 нм і складається із серцевини діаметром 33-40 нм і двох капсидів. Часто зустрічаються частинки діаметром 60 нм, які позбавлені зовнішнього капсиду, а також пусті частинки без серцевини. І ті, і другі не мають інфекційної активності.

Геном, білки. Геном – 11 фрагментів РНК, під дією електрофорезу вони розташовуються чотирма групами. Білки представлені 4 (VP1, VP2, VP3, VP6) структурними поліпептидами серцевини та внутрішнього капсиду, двома структурними поліпептидами (VP4, VP7) зовнішнього капсиду та 4-5 неструктурними поліпептидами. Білок VP4 не глікозилюваний, є носієм типоспецифічних антигенів, які беруть участь в реакції нейтралізації. Білок синтезується у вигляді неактивного попередника, що нарізається на дві субодиниці трипсиноподібними протеазами клітини хазяїна. Нарізання цього білка викликає активацію вірусу і необхідне для виникнення інфекції.

Стійкість до фізико-хімічних факторів. Віруси стійкі, ефіру, детергентів, кислих значень рН (3,0), особливо стійкі у фекаліях, зберігаючи інфекційну активність при кімнатній температурі протягом 7 місяців. Нагрівання при 50°C у присутності детергентів, заморожування-розморожування інактивує вірус.

Репродукція, патогенез. Рота віруси людини погано культивуються у культурах клітин, а тварин – добре. Проникнення → рецепторний ендоцитоз → лізосоми. Збирання віріонів багатоетапне в асоціації з мембранами ЕПР. Інфекційний цикл – 18-20 год.

Шлях зараження – фекально-оральний. Вірус розмножується в клітинах епітелію ворсинок тонкого кишечника (на вершинах ворсинок). Руйнування клітин призводить до зменшення кількості ферментів, що розщеплюють дисахариди (мальтозу, сахарозу, лактозу) → порушується процес всмоктування простих цукрів → дисахариди і моносахариди рухаються в товсту кишку, де утворюють підвищений осмотичний тиск → це заважає всмоктуванню води з просвіту і призводить до надходження води в кишечник з тканин. Органічні моноцукри розщеплюються кишковими бактеріями до низькомолекулярних жирних кислот, які збільшують осмотичний тиск і загострюють процес. Запальні процеси в слизовій оболонці підсилюють перистальтику, що зумовлює пронос.

Симптоми. Інкубаційний період – 24 години до 3-5 днів. Хвороба починається гостро. Підвищується температура, з'являється нудота, блювання, пронос (виділення значні, водянисті, пінисті, яскраво-жовтого кольору). Хвороба триває 5-7 днів. Довготривалий імунітет не виникає.

Імунітет: в 6 років ~ 90% дітей мають антитіла, проте гуморальний імунітет не перешкоджає розвитку захворювання.

Ротавірусний гастроентерит є, в основному, хворобою раннього дитячого віку. Захворювання сезонне (січень-лютий). У слаборозвинених країнах ротавірусна інфекція – основна причина смертності дітей раннього віку. Щорічно гине від 1 до 3 млн. дітей. Джерелом інфекції є тільки людина.

Orbivirus

Віруси названі за формою капсомерів («*orbis*» – кільце). Це велика група вірусів, які передаються кліщами, комарами, москітами. Захворювання носять природно-вогнищевий характер. Для людини патогенні вірус колорадської лихоманки і вірус кемеровської лихоманки. Патогенність більшості інших вірусів для людини недоказана.

РОДИНА TOGAVIRIDAE

Родина тогавірусів (від лат. *toga* – плащ) включає понад 90 вірусів. У родині 3 роди:

Alphavirus (віруси Синбіс, лісу Семліки, кінських енцефалітів)

Rubivirus (вірус краснухи (червоної висипки))

Pestivirus (вірус чуми тварин)

Представників альфавірусів родів об'єднують в групу арбовірусів, які викликають інфекції, що передаються членистоногими, в основному комарами і кліщами. Всі альфавіруси екологічно пов'язані з комарами. Арбовіруси викликають енцефаліти, пропасниці та геморагічні лихоманки. Інші два роди включають віруси, які не викликають трансмісійних інфекцій. Єдиним господарем вірусу краснухи є людина. Пестивірус уражає собак, корів, свиней, овець і кіз, викликаючи в них захворювання з ураженням мукозних мембран.

Характерні ознаки:

- геном: 1-ланцюгова лінійна РНК,
- наявна ліпопротеїдна оболонка.

Рід Alphavirus

Рід включає 31 вірус, які відрізняються за антигенними властивостями. 13 альфавірусів здатні спричиняти інфекцію у людини у природних умовах.

Таблиця. Найбільш поширені альфавіруси, патогенні для людини

Вірус	Поширеність	Захворювання
Венесуельського енцефаліту коней (ВНЕК)	Північна і Південна Америка	Пропасниця, енцефаліт
Східного енцефаліту коней (СЕК)	»	Пропасниця, енцефаліт
Західного енцефаліту коней (ЗЕК)	»	Пропасниця, енцефаліт
Маяро	Бразилія, Болівія,	Пропасниця
Мукамбо	Тобаго	Пропасниця
О'Ньонг-Ньонг	Бразилія	Пропасниця,
Росс Рівер	Уганда, Кенія	поліартрит
Лісу Семліки	Австралія	Епідемічний
Синбіс	Уганда, Камерун,	поліартрит
	Мозамбик, Азія	Пропасниця,
	Африка, Азія,	поліартрит
Карельської пропасниці (лихоманка Погоста)	Австралія, Європа	Пропасниця
Тонат	Скандинавські країни	
Чикунгунья	Північна і Південна Америка	Пропасниця
Еверглейдс	Азія, Африка	
	Північна Америка	Пропасниця
		Пропасниця
		Пропасниця

Морфологія (на прикладі вірусу Синдбіс). Віріони – сферичної форми діаметром 50-70 нм. Нуклеокапсид – ікосаедр діаметром 33-40 нм, він оточений двошаровою ліпопротеїдною оболонкою товщиною 4,8 нм, в яку занурені глікопротеїди; вони утворюють на поверхні оболонки шипи завдовжки до 10 нм. Капсид утворений одним білком.

Геном: 1-ланцюгова лінійна «+» РНК.

Хімічний склад. РНК – 6%, білки – 57-60%, ліпіди – 27-30%, вуглеводи – 6,5%. М. м. віріона – 70×10^6 Да.

Білки: С – єдиний білок нуклеокапсиду, неглікозильований (300 молекул на віріон); Е1, Е2 і Е3 (останній є не у всіх альфавірусів) – глікопротеїди суперкапсиду (по 300 молекул на віріон) . Оболонка, зв'язана з ікосаедричним нуклеокапсидом, створює таку саму зовнішню структуру. Е1 – підгрупоспецифічний антиген і має гемаглютинуючу активність. Е2 – видоспецифічний антиген і бере участь у реакції нейтралізації. Білок С забезпечує родову специфічність альфавірусів.

Стійкість до фізико-хімічних факторів. Альфавіруси чутливі до ефіру, детергентів, швидко руйнуються при 56 °C протягом 30 хв, дії УФ, інактивуються протеазами, ліпазами, неіонними детергентами. Стабільні у діапазоні рН 6,0-9,0, зберігають інфекційну активність при заморожуванні.

Репродукція. Адсорбція на поверхні чутливих клітин → рецепторний ендцитоз → роздягання вірусу: злиття вірусної оболонки зі стінкою вакуолі → вірусна нуклеїнова кислота виходить у цитоплазму.

Особливістю репродукції альфавірусів є синтез у заражених клітинах двох видів іРНК: разом із іРНК (49S), ідентичною віріонній, транскрибується коротка іРНК (26S), що має 1/3 послідовності геномної. 49S іРНК функціонує до реплікації РНК, продуктом її трансляції є великий білок-попередник неструктурних білків, який потім нарізається на 6-8 функціональних білків. Коротка іРНК передає інформацію для трансляції попередника структурних білків. Процесинг білка-попередника здійснюється за допомогою протеолітичного нарізання на окремі структурні білки й триває близько 30 хв. Трансляція 49S іРНК здійснюється на вільних полісомах. Трансляція 26S іРНК також починається на вільних полісомах, а потім від білка-попередника відрізається капсидний білок і знову утворений пептид наступного білка фіксує рибосому до ЕПР. У процесі транспорту до комплексу Гольджі від білка-попередника відрізається білок Е1, тоді, як попередник Е2 і Е3 нарізається тільки на плазматичній мембрані, і його нарізання є сигналом для збирання вірусу.

Синтез вірусних компонентів і збирання нуклеокапсидів відбувається на «вірусних»-фабриках, зв'язаних з мембранами ЕПР.

Реплікація: РНК-РНК-полімераза (неструктурний білок вірусу).

Глікозилювання білків оболонки → в гладенькому ЕПР.

Дозрівання віріонів: глікопротеїди вбудовуються в клітинну плазматичну мембрану; нуклеокапсиди збираються в цитоплазмі → мігрують до мембрани з глікопротеїдами → брунькуються. Інфекційний цикл – 6-8 год.

Патогенез. Прояви у людей різноманітні: це лихоманки з більш чи менш вираженими ураженнями внутрішніх органів (печінка, селезінка), іноді з появою висипки, або важкі форми енцефалітів.

Первинні енцефаліти характеризуються ураженнями ЦНС – основи мозку, кори, спинного мозку. Характерні дрібні крововиливи, інфільтрація мозкових оболонок.

На ранній стадії інфекції вірус розмножуються поза нервовою тканиною. З кров'ю вірус заноситься у ЦНС. Розмноження вірусу в нейронах → до руйнування клітин → симптоми клінічного енцефаліту. Захворювання починається гостро, з'являються сильний головний біль, нудота, блювання, підвищується температура, характерним симптомом є ригідність потиличних м'язів. У важких випадках судоми, коматозний стан, іноді – летальний кінець.

Лихоманки (системні і геморагічні): після укусу переносником вірусу – вірус потрапляє в кров або лімфатичні судини. Спочатку вірус розмножується в епітелії судин, клітинах лімфовузлів, печінки, селезінки. Після 4-7 днів інкубаційного

періоду вірус виходить в кров. Багато інфекцій мають другу фазу – локальне розмноження вірусу в окремих органах: печінці, мозку, нирках.

Вихід вірусу в кров співпадає з початком захворювання. Ознаки: лихоманка з головним болем, нудотою, ламкістю в суглобах, збільшенням лімфовузлів, іноді з висипкою. Частіше захворювання закінчується одужанням.

Лихоманка може ускладнюватись судинними порушеннями: кровоточивість слизових оболонок, геморагічна висипка.

Системні лихоманки: віруси Синбіс, Чикунгунья, О'Ньонг-Ньонг.

Імунітет. Після захворювання утворюється стійкий гуморальний імунітет.

Епідеміологія. Для альфавірусних інфекцій характерні природні осередки (вогнища), в яких вірус циркулює між членистоногими і хребетними (особливо в умовах тропічного клімату, де комарі активні на протязі всього року). Людина заражується при укусі інфікованими членистоногими. Епідемія припиняється, коли утворюється велика імунна прошарку населення внаслідок перенесеного захворювання або вакцинації.

Коротка характеристика альфавірусних інфекцій.

Кінські енцефаломієліти – важкі захворювання людей.

Східний кінський енцефаліт – на північному узбережжі Америки. Спалахи захворювання найчастіше спостерігаються пізнім літом і восени. Людина може заразитися при укусі комара, а також через об'єкти зовнішнього середовища, забруднені виділеннями хворих коней (молоко, сеча, виділення носоглотки). Захворювання починається раптово і супроводжується високою температурою, больовим синдромом з явними ураженнями головного мозку, у важких випадках розвивається летаргія. Хвороба триває до двох тижнів. Летальність досягає 10%; у дітей часто – паралічі. Природний резервуар вірусу – дикі птахи, переносники комарі *Aedes* і *Cluisetta melanura*, а також коні.

Західний кінський енцефаліт – західні і пд.-зх. райони США і Канади. Природний резервуар вірусу – дикі птахи, переносники комарі *Culex tarsalis* і *Cluisetta melanura*, а також коні. Людина заражується, в основному, при укусах інфікованими комарами. Захворювання починається раптово і супроводжується високою температурою, больовим синдромом з явними ураженнями головного мозку, але летальні випадки зустрічаються рідко.

Венесуельський кінський енцефаліт – екваторіальна частина Латинської і Північної Америки, Карибські острови. Природний резервуар вірусу – дрібні ссавці, переносники – різні види комарів, а також коні (вторинно). Захворювання супроводжується лихоманкою, енцефалітом, має відносно доброякісний перебіг.

Чикунгунья – тропічні райони Африки і Пд.-Сх. Азії. Природний резервуар вірусу – мавпи, переносники – комарі *Aedes aegypti*. Захворювання супроводжується лихоманкою з високою температурою, висипкою, болями в суглобах. За несприятливих умов захворювання може вийти за межі природних вогнищ.

Лихоманка лісу Семліки – лісові райони Центральної і Західної Африки. Природний резервуар вірусу – мавпи, переносники – комарі родів *Aedes* і *Mansonia*. Захворювання супроводжується лихоманкою, висипкою, загальним нездужанням.

Лихоманка Синдбіс – Африка, Азія, Австралія. Переносники – комарі родів *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*. Захворювання характеризується високою температурою, сильними головними болями, висипкою. Вірус виділений від людини, комарів, кліщів, диких птахів.

Карельська лихоманка (лихоманка Погоста) – Карельська область Росії, південна частина Фінляндії і Швеції. Переносники – комарі. Захворювання супроводжується лихоманкою, загальним нездужанням, іноді висипкою. Вірус серологічно близький до вірусу Синдбіс.

Під *Rubivirus*

Єдиним представником роду *Rubivirus* є вірус краснухи або червоної висипки. Спочатку даний вірус був відомий як варіант кору. Це легке захворювання у дітей та дорослих, яке проявляється лихоманкою і висипкою, але може викликати серйозні проблеми, якщо він заражає плід (вродженні потворності і гибель плоду), особливо, якщо жінка інфікувалась перші кілька тижнів вагітності.

Патогенез. Вірус передається повітряно-крапельним шляхом. Первинне розмноження вірусу відбувається у шийних лімфатичних вузлах, звідки вірус приблизно через тиждень після зараження вірус потрапляє у кров. Через два тижні з'являється висипка. Краснуха протікає як порівняно легке інфекційне захворювання. Хворіють переважно діти, але можуть і дорослі.

Хворий заразний від першого тижня до появи висипу до одного тижня після появи. Як правило продромальний період у дітей раннього віку відсутній, а у більш старших дітей і дорослих хвороба супроводжується легкою лихоманкою, висипкою, болем в горлі і лімфаденопатією. Макулопапульозний висип починається на обличчі і триває від 12 год до 5 днів. Деякі люди (особливо дорослі, особливо жінки) можуть отримати болі в суглобах, а іноді і артрит, симптоми яких зазвичай зникають через кілька тижнів.

Ускладнення виникають вкрай рідко (1 з 6000 випадків): енцефалопатії (головний біль, блювота, ригідність потиличних м'язів, сонливість, судоми) можуть бути приблизно через 6 днів після появи висипу. Він зазвичай триває всього кілька днів, і більшість пацієнтів видужує (без ускладнень). Якщо смерть настає, то протягом декількох днів після появи симптомів захворювання. Інші рідкісні ускладнення включають орхіт, неврити і паненцефаліт.

При захворюванні вагітних жінок вірус проходить через плаценту і проникає у тканини плоду, призводячи до його загибелі чи важким вад. Найбільший ризик розвитку вад при зараженні матері у першому триместрі вагітності, у період формування ембріону, коли різні вади виникають в 60% випадків. При перенесенні захворювання у другому і третьому триместрах процент вроджених вад знижується (приблизно 25 і 8% відповідно). Вади можуть проявитися і у віддаленому шкільному віці.

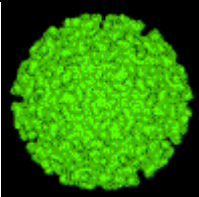



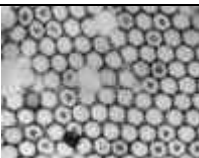

Тератогенна дія вірусу характеризується тріадою симптомів: 1) пороки серця; 2) ураження органів зору (двохстороння катаракта, глаукома, близорукість); 3) ураження органів слуху (глухота). Діти відстають у рості, масі тіла, фізичному і

розумовому розвитку. Тератогенна дія зумовлена подавленням мітотичної активності клітин плоду, цитодеструктивною дією вірусу, поразенням судин плаценти.

Імунітет після перенесеного захворювання стійкий.

Епідеміологія. Шлях зараження – повітряно-крапельний. Високий відсоток зараження, відсутність ізоляції хворих, велика кількість інаппарантних форм інфекції сприяє широкому її поширенню і створенню імунного прошарку серед населення ще в дитячому віці. Тим не менш, жінки дітородного віку в 7-30% випадків є серонегативними, тобто не містять антитіл до краснухи.

Профілактика. Карантинні заходи в дитячих закладах. Вибіркова імунізація дівчат 12-14 років, які не мають антитіл до краснухи. Використовують живі і вбиті вакцини. Специфічного лікування не існує.

Арбовіруси					
<i>Родина</i>	<i>Зовнішня оболонка</i>	<i>Симетрія капсиду</i>	<i>Геном</i>	<i>Фото</i>	<i>Розмір</i>
Togaviridae Flaviviridae	+	ікосаедр	Одно-ланцюгова «+»РНК		
Bunyaviridae	+	спіральний	Одно-ланцюгова фрагментована РНК		
Reoviridae	-	ікосаедр	Двох-ланцюгова фрагментована РНК		

РОДИНА FLAVIVIRIDAE

Раніше флавівіруси відносили до родини тогавірусів, оскільки ці віруси мають подібну будову. На сьогодні флавівіруси виділені у самостійну родину. Майже всі вони (за витятком 5 типів) розмножуються у переносниках. Більшість вірусів виділені від комарів, які підтримують їх циркуляцію у природніх вогнищах і при укусах заражають людину. Ряд вірусів виділено від кліщів (віруси кліщового енцефаліту, геморагічних лихоманок). Серед флавівірусів виділяють 4 антигенні

підгрупи: віруси жовтої лихоманки, лихоманки Денге, кліщового енцефаліту, японського енцефаліту.

Морфологія. Віріони мають сферичну форму діаметром 40-50 нм, нуклеокапсид ікосаедричний, суперкапсидна оболонка має один тип глікопротеїнів, які утворюють шипики на поверхні віріона.

Геном. Одноланцюгова «+»-нитка РНК.

Білки, антигени. Наявний один капсидний білок, та два білки на зовнішній ліпопротеїдній оболонці, один з глікозильований, інший очевидно утворюється при нарізанні глікозильованого білка.

Стійкість до фізичних і хімічних чинників. Віруси чутливі до ефіру, детергентів, формаліну, низьких рН, втрачають інфекційну активність при прогріванні при температурі 56-60°C протягом 10-30 хв.

Репродукція. Клітинними рецепторами для вірусу є фосфоліпіди або гліколіпіди → рецепторний ендоцитоз із злиттям вірусної оболонки зі стінкою вакуолі. У заражених клітинах виявлено тільки один тип іРНК – 45 S. Вірусний реплікативний комплекс пов'язаний не з мембранами ЕПР (як у альфа вірусів), а з каріолемою. Репродукція відбувається повільніше, ніж у альфа вірусів. Дозрівання відбувається шляхом брунькування через мембрани ЕПР. Віруси добре розмножуються у багатьох культурах клітин, хоча їхня ЦПД виражена менше, ніж у альфа вірусів.

Патогенез і клініка. Різноманітні при різних захворюваннях. Серед них спостерігаються важкі захворювання, які поширені у різних зонах: жовта лихоманка, лихоманка денге, комарині енцефаліти (японський, Ільєус, долини Мурєя, Сент-Луїс, Західного Нілу), кліщові енцефаліти (азіатський і європейський), геморагічні лихоманки (Омська, К'ясанурська), які уражають людину. У патогенезі інфекцій суттєву роль відіграють імунопатологічні реакції за участю алергічного компоненту. При лихоманці денге активуються Т-супресори, у результаті чого знижується рівень антитіл. Значну роль в патогенезі відіграє імунопатологія, обумовлена утворенням імунних комплексів. Імунні комплекси при лихovanці денге сприяють проникненню вірусу у клітини і посиленій репродукції вірусу.

Імунітет стійкий, повторні захворювання не спостерігаються.

Епідеміологія. Переносниками одних захворювань є комарі, інших – кліщі. У кліщів віруси можуть переходити від покоління до покоління, тобто кліщі є не тільки переносником, але й резервуаром вірусу.

Таблиця. Найбільш поширені інфекції людини, спричинені флавівірусами.

Вірус	Переносник	Область поширення	Інфекція
Денге типів 1-4	Комар	Пд. і Сх. Азія, Філіппіни, о-ва Тихого океану	Лихоманка, геморагічна лихоманка,
Жовтої лихоманки	Комар	Африка, Центр. і Пд.	Геморагічна лихоманка

		Америка	
Західного Нілу	Комар (резервуар – птахи)	Сх. Африка, Близький Схід, Індія, Європа	Лихоманка, енцефаліт
Ільєус	Комар	Центр. і Пд. Америка	Енцефаліт
Кліщового енцефаліту	Кліщ	Європа, Азія	Енцефаліт
К'ясанурської лісової хвороби	Кліщ	Індія	Геморагічна лихоманка
Колорадської кліщової лихоманки	Кліщ	Пн. Америка	Лихоманка
Москітної лихоманки	Комар	Європа, Центр. і Пд. Америка	Лихоманка
Енцефаліту Сент-Луїс	Комар (резервуар – птахи)	Пн. і Пд. Америка	Енцефаліт
Енцефаліту долини Мурей	Комар	Австралія	Енцефаліт
Японського енцефаліту	Комар	Східна Пд.-сх. Азія	Енцефаліт

Енцефаліт Сент-Луїс. Літні люди найбільш серйозно страждають від енцефаліту Сент-Луїс, так як вони часто мають ослаблену імунну систему. Летальність коливається від 3-25%. Резервуаром є птахи, вірус передається комарами роду *Culex*. Інфекції спотсерегаються в північній частині Сполучених Штатів в кінці літа і початку осені, але на півдні, інфікування відбувається протягом усього року.

У багатьох випадках вірусної інфекції, інфекція протікає без видимих симптомів, окрім лихоманки і головного болю. У більш важких випадках відзначається висока лихоманка, ригідність потиличних м'язів, ступор, дезорієнтація, кома, тремор, судоми. Тому симптоми схожі на енцефаліт Західного Нілу. Немає вакцини проти цього вірусу для використання в організмі людини.

Енцефаліт Західного Нілу. Вірус Західного Нілу тісно пов'язана з вірусом енцефаліту Сент-Луїс і до 1999 року був знайдений в Африці, Західній Азії, Східній Європі та на Близькому Сході. У більшості (75%) інфікованих людей захворювання протікає без явних ознак. Симптоми нагадують грип (лихоманка, головний біль і загальне нездужання). Інкубаційний період від 3 до 14 днів. Іноді спостерігається набрякання лімфатичних вузлів (лімфаденопатія) і може бути висип. Менш, ніж у 1% пацієнтів, інфекція становить загрозу для життя в результаті енцефаліту. Симптоми: висока температура, головний біль, ригідність потиличних м'язів. За ними слідує втрата свідомості, кома, тремор, судоми, параліч і, в деяких

випадках, смерть. Особи старше 50 років найбільш вразливі до енцефаліту Західного Нілу і летальність складає приблизно 2-5%. Природний резервуар вірусу - птахи і вірус передається комарами (швидше за все, *Culex pipiens*, на півночі США і *Culex quinquefasciatus*, на півдні, проте, до весни 2002 року, вірус Західного Нілу був виявлений в 29 північноамериканських видів комарів).

Кліщовий енцефаліт має дві важкі форми захворювання: більш легкий європейський і далекосхідний кліщові енцефаліти. Вірус циркулює серед дрібних лісових звірів і кліщів роду *Ixodes*, які передають вірус потомству трансоваріально. Людина заражується при укусі інфікованими кліщами. Спостерігається весняно-літня сезонність захворювання, що зумовлено біологічною активністю кліщів у цей період. У населених пунктах в епізоотичний процес може залучатись ВРХ, і людина може заразитись через молоко. Східний варіант хвороби протікає важко, з температурою, явищами енцефаліту, стійкими паралічами м'язів шийно-плечового відділу, летальність – до 20%. Європейський варіант кліщового енцефаліту протікає значно легше. Специфічна профілактика здійснюється шляхом імунізації убитою вакциною, неспецифічна – знешкодження кліщів, захист від укусів кліщами.

Лихоманка денге. Природні господарі – мавпи і людина, переносники – комарі. Є чотири серотипи (1, 2, 3, 4). Це одне з найбільш швидко зростаючих захворювань в тропіках і відбувається у всьому світі (50-100 мільйонів випадків на рік). Зазвичай хвороба проявляється через ~ 1-8 днів після зараження. Симптоми включають лихоманку, головний біль, висип, біль в кістках (звідси і назва: "лихоманка денге"), міалгії і артралгії. Інфекція може іноді перейти в енцефаліт/енцефалопатії. Класична лихоманка денге характеризується гострим початком, лихоманкою, фронтальним головним болем, висипкою. Крім того, багато пацієнтів можуть помітити зміну смакових відчуттів. Симптоми, як правило, м'якші у дітей, ніж у дорослих. Гостра фаза може тривати до одного тижня, з тривалим одужанням, характеризується слабкістю, нездужанням і анорексією.

Геморагічна лихоманка денге (DHF) - потенційно смертельне ускладнення денге. Схоже, вона є імунопатологічним наслідком зараження людини, у якої вже виробився імунітет на один серотип вірусу денге вірусом іншого серотипу, хоча механізм до кінця не вивчений. Хвороба протікає важче у дітей. Є чотири серотипу вірусу денге, кілька серотипів, що циркулюють в Азії, Африці та Америці. Важким ускладненням DHF є підвищеної проникності судин.

Вірус жовтої лихоманки (*Flavivirus sim'i*)

Жовта лихоманка (геморагічна лихоманка). Це хвороба, яка зустрічається тільки в Африці та Південній Америці. У Південній Америці, захворювання носить спорадичний характер і зустрічається в лісових районах. В Африці, жовта лихоманка зустрічається в основному в сезон дощів в західних і центральних районах континенту. Ця хвороба передається через комарів. Природними господарями вірусу є мавпи і людина. Розрізняють два форми : жовту лихоманку міську і жовту лихоманку джунглів, перша – має важкі наслідки, передається через укуси комарів *Aedes aegypti*, який поширився по всьому тропічному поясі. Інфекція призводить до тяжких системного захворювання, крововиливів, дистрофія печінки, нирок і серця. Летальність може досягати 50%. Існує ефективна вакцина

(ослаблений штам називається 17D), проте вона іноді дає побічні ефекти (головний біль, нездужання) у 5% вакцинованих людей, а також важкі ускладнення (гарячка, гепатит та поліорганна недостатність), які були виявлені у семи пацієнтів за останні шість років.

РОДИНА CORONAVIRIDAE

Назва походить від лат. «*corona*» у зв'язку з наявністю на поверхні віріона шипів у вигляді корони. Господарі – людина і свійські тварини. Віруси у людей викликають гострі респіраторні захворювання, а деякі штами – гастроентерити. Найбільш вивченими штамами коронавірусів є штам 229Е, який викликає ентерити, і штами OC38 і OC43, які викликають респіраторні захворювання. Активно вивчається вірус SARS, що викликає атипову пневмонію.

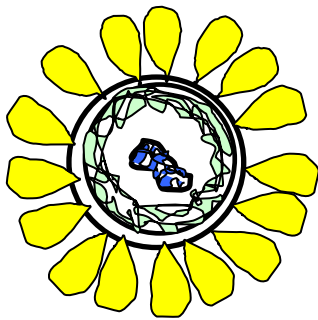
Характерні ознаки родини:

- діаметр віріона – 50-220 нм, коефіцієнт седиментації 280-390 S, віріони округлої, овальної форми, характеризуються помірним поліморфізмом;
- наявна ліпопротеїдна оболонка, яка походить з внутрішньоклітинних мембран;
- нуклеокапсид спіральної форми;
- геном “+”РНК (мають найбільший геном з усіх РНК-вірусів);
- репродукція – в цитоплазмі;
- брунькування через шорсткий ЕПР і АГ.

Родина включає два роди **Coronavirus** і **Torovirus**.

Респіраторні коронавіруси людини

Морфологія.



Діаметр віріона – 60-200 нм, на зовнішній оболонці – булавоподібні шипи глікопротеїдної природи довжиною 12-24 нм, які легко відламуються при зберіганні та очистці, руйнуються бромелайном і трипсином. У серцевині віріона розрізняють центральне тіло і матрикс. Центральне тіло являє собою спіральний нуклеокапсид діаметром 14-16 нм, утворений нитками діаметром 12 нм. Матрикс розміщений між нуклеокапсидом і ліпопротеїдною оболонкою.

Геном: одноланцюгова лінійна “+”РНК, 20-30 тис. пар нуклеотидів (з кеп-структурою та полі (А ~ 70))- хвостом => має інфекційні властивості. Для геному характерна висока частота мутацій. Геном деяких коронавірусів секвенований, послідовність розташування генів у всіх однакова. На 5'-кінці розташований ген, що кодує синтез РНК-полімерази, за ним йдуть гени, що кодують структурні білки:

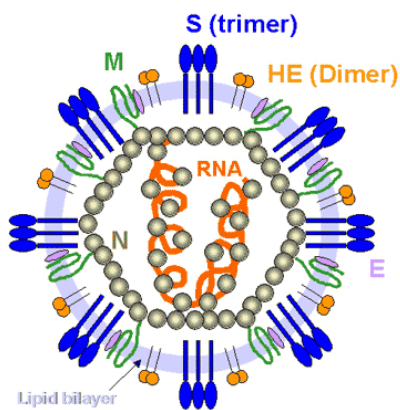
- білок, який утворює шипи (S),
- білок оболонки (E),

- мембранний білок (M), який вбудовується у внутрішньоклітинні мембрани клітин (зокрема, АГ),
- білок нуклеокапсиду (N).

Деякі коронавіруси також мають ще один ген між геном РНК-полімерази і геном білка S. Це ген гемаглютинин-естерази (HE). Існують також додаткові відкриті рамки зчитування (ORF_n), які невисококонсервативні серед різних коронавірусів. Ці гени, ймовірно, кодують білки, але їх функції невідомі. Крім білок-кодуючих генів в геномній РНК, всі коронавіруси мають 7 нуклеотидних послідовностей, названих міжгенними послідовностями, які знаходяться на 5 'кінці кожного гена. Якщо міжгенна послідовність змінилась (мутувала), субгеномна РНК, яка починається у цьому місці, не може утворитись.

Хімічний склад: ліпіди (ліпопротеїдна оболонка), вуглеводи (глікопротеїди), білки. Віріони аглютинують еритроцити курей, мишей, але не аглютинують еритроцити людини.

Білки.



Білок, який утворює шипи (S) - це трансмембранний глікопротеїн з трьома доменами: великий зовнішній домен (з двома субдоменами), трансмембранна послідовність і малий внутрішній домен. Зовнішній домен (N-термінальний кінець) складається в кулясту форму і формує структуру шипа в електронній мікроскопії. Ця ділянка надає вірусу антигенних властивостей і містить сайт зв'язування для рецепторів клітинної поверхні.

Білок HE (гемаглютинин-естераза) – його мають тільки деякі віруси. Він теж утворює шипики на поверхні, але коротші, ніж білок S. Це димер і не є необхідними для реплікації вірусу. Цей білок також зв'язує сіалову кислоти. Завдяки естеразній активності білок HE може відщеплювати сіалову кислоти з полісахаридних ланцюгів, що може допомогти у виході вірусу з клітини, в яких він був реплікований.

Мембранний білок (M) – більша частина білка є внутрішньою з невеликим зовнішнім N-кінцевим доменом. M-білок оперізує вірусну оболонку три рази. Цей білок допомагає прикріплюватись нуклеокапсиду в оболонках внутрішніх структур, таких, як апарат Гольджі і не перебуває на мембрані клітини (на відміну від інших глікопротеїнів).

Білок зовнішньої оболонки (E) – в інфікованій клітині він знаходиться навколо ядра і на поверхні клітини.

Білок нуклеокапсиду (N) зв'язується з геномною РНК за допомогою лідерної послідовності і M-білка на внутрішній поверхні вірусної оболонки. Білок N фосфорилується.

На відміну від багатьох інших РН-вірусів, коронавіруси не включають РНК-полімерази до складу вірусної частинки, а РНК-полімераза синтезується одразу після зараження.

Фізико-хімічні властивості: віруси чутливі до ефіру, детергентів, низьких рН (3,0), температури 56°C, УФ. Коронавіруси зберігають інфекційну активність у повітрі у вигляді аерозолі протягом 8-10 год, у питній воді – до 9 діб, при температурі 0-18°C поза приміщенням – до 4-11 діб, нижче за 0°C – до 33-44 діб.

Репродукція. Коронавіруси погано культивуються у лабораторних умовах і це утруднює їх вивчення. Адсорбція коронавірусів на чутливих клітинах триває 20-60 хв, екліпс-фаза – 4-7 год. Проникнення у клітину шляхом рецепторного ендоцитозу з/або злиттям із плазматичною мембраною. Репродукція – в цитоплазмі, ядро залишається інтактним. РНК-залежна РНК-полімераза відсутня у віріоні, але синтезується в клітині (рання трансляція).

Реплікація: через деякий час синтезуються “мінус”-нитки РНК, на яких синтезуються геномні “+”-ланцюги РНК (на різних етапах репродукції властивості РНК-полімерази відрізняються). Трансляція: синтез глікопротеїдів на полісомах шорсткого ЕПР. Білок оболонки Е: ЕПР→АГ (модифікація) → плазматична мембрана (протеолітична розщеплення). Матриксний білок М: ЕПР→ глікозилювання в АГ. В АГ білок накопичується.

Віріони з’являються у цитоплазмі зараженої клітини через 12 год. Інтенсивна репродукція вірусу триває до 30 год, після чого інфекційні титри поступово зменшуються. Оптимальна температура для репродукції коронавірусів – 33-35°C. Збирання віріонів: спіральний нуклеокапсид – в цитоплазмі. Брунькування – від мембран ЕПР та (або) АГ. Взаємодію нуклеокапсидів з мембранами ЕПР/АГ забезпечує матриксний білок М. Вихід з клітини: в АГ віріони (+ білок Е) включаються у везикули → вихід з клітини (без лізису). Білок Е на плазматичній мембрані стимулює імунну відповідь.

Патогенез. Коронавіруси викликають респіраторні і кишкові захворювання в різних тварин. У людей, основним місцем реплікації вірусу є епітеліальні клітини дихальних шляхів; близько однієї третини всіх застудних захворювань викликаються коронавірусами. Симптоми, аналогічні риновірусній інфекції (нежить, біль у горлі, кашель, головний біль, лихоманка, озноб і т.д.) з інкубаційним періодом близько 3 днів. Температура тіла, як правило, не підвищується. У дітей – нежить, запалення глотки, лихоманка, загальна інтоксикація. У людини ці віруси можуть бути причетні до інфекції середнього вуха, деяких пневмоній в імуно-супресованих пацієнтів і міокардиту; у тварин системні інфекції можуть бути набагато серйознішими (наприклад, котячий інфекційний перитоніт).

Цікаво, що коронавірус, який може інфікувати нервові клітини в лабораторних умовах, може викликати захворювання у гризунів, яке виглядає дуже подібним на розсіяний склероз. На основі цього активно почали вивчати можливу участь цих вірусів у розвитку розсіяного склерозу, проте поки-що чітких доказів немає.

Віруси, які заражають епітеліальні клітини кишкового тракту, є причиною діареї у новонароджених дітей, а також поширена в багатьох молодих тварин, у яких інфекція може призвести до летального результату.

Імунітет. Після інфекції з’являються вірус-нейтралізуючі антитіла. Крім антитіл, значення мають місцеві механізми стійкості. Імунітет нестійкий.

Епідеміологія: сезонний характер інфекцій – в основному - восени-взимку. Серед дітей – локальні спалахи в колективах, в лікарнях. Передача вірусу – повітряно-крапельним шляхом. Інкубаційний період – 3-4 дні.

Важкий гострий респіраторний синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS)

У кінці 2002 року новий синдром атипової пневмонії був виявлений в південному Китаї (провінція Гуандун). Він був названий як важкий респіраторний синдром дорослих (SARS). Це захворювання, яке в даний час зареєстроване в Азії, Північній Америці та Європі, характеризується лихоманкою, температурою вище 38°C, супроводжується головним болем, загальним нездужанням і болем. Насправді, респіраторні симптоми спочатку зазвичай м'які, але через кілька днів (або тижнів), у пацієнта може розвинутися сухий непродуктивний кашель і дихання може бути утруднено (задишка). Дихальна недостатність призводить до смерті в 3-30% випадків. Лабораторні аналізи показують зниження лімфоцитів, кількості і зростання активності амінотрансфераз, що вказує на пошкодження печінки.

Перший спалах атипової пневмонії досяг свого піку в квітні 2003 року і в червні сповільнився. На той час було зафіксовано близько 8000 випадків захворювання у світі і 775 смертей.

У лабораторних умовах даний вірус був культивований на культурі клітин мавп Vero E6 і був ідентифікований як новий коронавірус (SARS-коронавірус). Він має геном 29727 основ і одинадцять відкритих рамок зчитування. Послідовності, хоча і схожі на інші коронавіруси, досить різні, щоб зробити цей вірус членом нової групи коронавірусів. Організація геному дуже подібна на інші коронавіруси (5' репліказа (РНК-полімераза), шип (S), оболонка (E), мембрана (M), нуклеокапсид (N) -3' і короткі нетрансльовані регіони на обох кінцях). Ген реплікази займає 2/3 генома і має, як і інші коронавіруси, дві відкриті рамки зчитування, що перекриваються. Він також кодує протеази для поліпептиду полімерази. Є дев'ять можливих відкритих рамок зчитування, які не зустрічаються в інших коронавірусів і може кодувати білки, які є унікальними для вірусу атипової пневмонії. Шляхом використання тестів на антитіла, SARS-коронавірус був пов'язаний усіма випадками атипової пневмонії в усьому світі.

Не існує узгодженого лікування атипової пневмонії, крім керування симптомами. Ліки знаходяться в стадії розробки і особливий інтерес представляють препарати, які можуть блокувати функцію протеаз, так, як це має вирішальне значення для вірусу. На даний час немає вакцини проти вірусу атипової пневмонії або будь-якого іншого коронавірусу людини. Основна проблема з живою вакциною вірусу є антигенний шифт і непередбачувані результати.

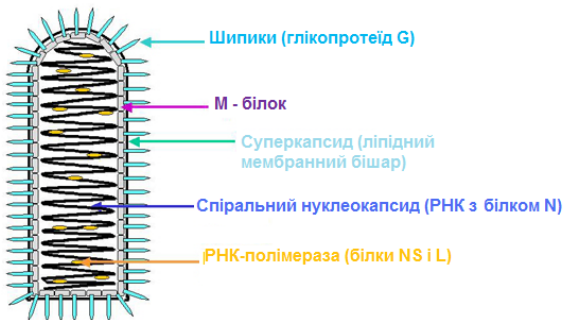
РОДИНА RHABDOVIRIDAE

Рабдовіруси (від грец. *rhabdos* – прут) складають велику групу вірусів (близько 60 вірусів), які уражують теплокровних тварин, комах (які є

переносниками вірусів) і рослини. Подібні віруси виділені від риб і найпростіших (амеби). Захворювання у людей викликають представники двох родів *Vesiculovirus* (вірус везикулярного стоматиту – VSV) і *Lyssavirus* (вірус сказу).

Вірус везикулярного стоматиту

Морфологія. Віріони мають форму кулі (заокруглені на одному кінці і плоскі на іншому) розмірами 170x70 нм. Віріони – складні. РНК-вмісний нуклеокапсид спіральної форми. Суперкапсид має клітинне походження і являє собою ліпідний бішар з глікопротеїновими шипиками довжиною до 10 нм.



Геном. Геном представлений одноланцюговою лінійною «мінус»-ниткою РНК та має 5 генів, які розташовані у послідовності: 3'-N(P)-NS-M- G-L-5'.

Білки. Віріон містить 5 білків, які кодуються 5 генами. Білок N (або P) – фосфопротейн, який є нуклеокапсидним білком. Білки NS і L теж входять до складу нуклеокапсиду і являють собою РНК-полімеразу. Глікопротеїд G входить до складу суперкапсиду і утворює шипики на поверхні; він забезпечує адсорбцію вірусу на чутливій клітині та володіє антигенними властивостями (є мішенню для антитіл). М-білок – матриксний білок, він вистилає ліпопротеїдну оболонку зсередини.

Окрім РНК-полімерази, у складі віріону можуть бути інші ферменти (протеїназа, ферменти дозрівання мРНК та ін.), які мають зазвичай клітинне походження.

Репродукція. Вірус проникає у чутливу клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. Ендоцитозна везикула з вірусом, зливається з лізосомами, де відбувається його роздягання, і рибонуклопротеїд виходить в цитоплазму. Подальшого роздягання (до РНК і білків) не відбувається. Далі відбувається транскрипція – синтез «плюс»-нитки РНК та трансляція. Реплікація відбувається теж шляхом утворення проміжної форми – «плюс-нитки» РНК, а на ній утворюється «мінус»-нитка, яка ідентична материнському ланцюгу РНК.

Збирання вірусу, а саме рибонуклопротеїду, відбувається в цитоплазмі. Білки G і M мігрують до клітинної мембрани. Глікопротеїд G нарізається, ацилюється та глікозилюється (в процесі транспорту до поверхні клітини). Біля ділянок мембрани із вбудованими білками G і M (точніше М білок не вбудовується, а примикає до мембрани) концентруються зібрані нуклеопротеїди. Далі відбувається брунькування. Рибовіруси – цитолітичні віруси. Перед загибеллю клітини відбувається ефективно пригнічення синтезу господарських білків, ДНК та РНК.

Патогенез вірусу везикулярного стоматиту: уражає ротову порожнину великої рогатої худоби, свиней, рідше людей. Вірус передається комарами роду *Aedes*. Вірус розмножується в організмі комах.

Вірус сказу

Вірус сказу належить до роду *Lyssavirus* (з грец. *lyssa* – водобоязнь). Основні властивості вірусу не відрізняються від таких у вірусу везикулярного стоматиту. Розміри віріону – 180x80 нм.

Патогенез. Сказ як захворювання відомий з давніх часів (Месопотамія, III тис. до н. е.). Передається інфекція через укуси інфікованих тварин та призводить до летальних наслідків. Носіями вірусу можуть бути собаки, кішки, вовки, лисиці, летючі миші, хижаки, шакали, лангусти, вівці. Зараження може статися не тільки через укуси скажених тварин, але й навіть при попаданні зараженої слини на ушкоджені ділянки шкіри, а в рідкісних випадках через аерозолі слини із вірусом сказу.

Після укусу хворою твариною вірус розмножується в м'язовій тканині, потім досягає чутливих периферичних нервів, спинного мозку, а далі поширюється в напрямку до клітин головного мозку. Ці події відбуваються у продромальному періоді захворювання. У нейронах вірус розмножується (на цій стадії інфекції в інших тканинах не репродукується). У ЦНС виникає запалення і з'являються клінічні ознаки хвороби, відбувається дегенерація аксонів та руйнування білої речовини. У спинному мозку найбільше уражуються задні роги. У цій фазі вірус може поширюватися і розмножується в інших тканинах (наприклад, в слинних залозах).

У цитоплазмі уражених нейронів утворюються специфічні цитоплазматичні включення (тільця Бабеша-Негрі), які є скупченням вірусних нуклеокапсидів та розглядаються як діагностична ознака хвороби.

Тривалість інкубаційного періоду залежить від місця укусу: чим далі від ЦНС знаходиться місце укусу, тим довший інкубаційний період. Найкоротший інкубаційний період (2-3 тижні) буває при укусах в голову і обличчя, довший (понад 1,5 місяця – при укусах кінцівок. При укусах в область голови і обличчя хвороба настає в близько 90% випадків, нижніх кінцівок – в 20%. У середньому хворіють 30 – 35% людей, які укушені скаженими тваринами.

У заражених тварин виділяють 3 періоди захворювання: 1) продромальний, який характеризується підвищенням температури, головним болем, нудотою, зміною поведінки (тварина стає дратівливою); тривалість періоду, зазвичай, 2-4 дні; 2) період збудження – у цей період тварини стають агресивними і найбільш небезпечними, у них утруднюються дихання і спостерігаються судоми. Тривалість періоду – 3-7 днів. 3) паралітичний період характеризується паралічами, комою та швидкою смертю.

У людини захворювання починається з продромального періоду (2-4 дні), який проявляється загальним нездужанням, головним болем, нудотою, блюванням, підвищенням температури. У період збудження підвищується активність симпатичної нервової системи: спостерігається сльозоточивість, розширення зіниць, слиновиділення, при ковтанні – болісні спазми. У хворого з'являється відчуття страху, особливо при виді води (звідси стара назва захворювання – водобоязнь). Обличчя хворого виражає страждання, неймовірний жах; виникають страхітливі

слухові й зорові галюцинації: у хворого проявляється надмірна агресивність та конвульсійні судоми. У фінальній стадії настають паралічі, зменшення серцевої діяльності, та смерть (зазвичай через 3 – 5 днів з початку хвороби). Відомі рідкісні випадки одужання від сказу.

Імунітет. Зазвичай захворювання закінчується летально і тому імунітет після перенесеного захворювання невивчений. Після вакцинації людей убитою вакциною, з'являються у крові антитіла, які зберігаються протягом одного року.

Епідеміологія. Резервуаром збудника є теплокровні дикі тварини (лисиці, вовки, тхори, коти і т.д). Циркуляцію вірусу у природі забезпечують хижі тварини, які при укусах передають інфекцію іншій тварині. Людина є випадковою ланкою у природному вогнищі захворювання. Джерелом інфекції для людини можуть бути дикі (найчастіше лисиці) та домашні тварини (собаки та кішки). Зменшення кількості бродячих собак призвело до зменшення випадків захворювання на сказ.

Профілактика. Пасивною профілактикою є відловлювання бродячих та скажених собак. Активна профілактика проводиться у випадку укусу зараженою твариною.

Є 2 варіанти вірусу сказу: вуличний (дикий), який циркулює в природі, та фіксований (отриманий Л. Пастером в 1882): він втратив патогенність для собак і людини, в нього скорочений інкубаційний період (5 днів), і він використовується для виготовлення вакцин. В 1885 році Пастер перше зробив щеплення фіксованим вірусом сказу хлопчику, якого вкусив скажений собака.

Сьогодні для лікувальної профілактики людей, покусаних скаженими тваринами (чи тваринами з підозрою на сказ) застосовують багатократні щеплення антирабічною вакциною і введення антирабічного імуноглобуліну. Для щеплень використовують інактивовані вакцини, отримані у культурі клітин. Вони характеризуються меншою алергічною дією та меншою кількістю побічних ефектів, ніж живі вакцини та інактивовані вакцини із заражених тварин.

РОДИНА FILOVIRIDAE

До даної родини належать два віруси, які викликають важкі геморагічні лихоманки: вірус Марбург і вірус Ебола. Ці віруси належать до найбільш небезпечних вірусів, в лабораторіях при роботі з ними дотримуються найсуворіших правил безпеки. Вірус Марбург був виділений в 1967 у ФРН (Марбург, Франкфурт) і Югославії (Белград) у осіб, які працювали з тканинами зелених мартішок, які були перевезені з Африки – захворіло 30 співробітників, 7 осіб померло. Інфекція легко передавалася від людини до людини. Серед оточення хворих виникло 6 вторинних випадків інфекції. Захворювання характеризувалося підвищеною температурою, сильними болями, блюванням і проносом, а в подальшому – ураженням печінки і нирок. У кожного третього були важкі кровотечі. Летальність – до 30%. Вірус був виділений на морських свинках і при зараженні різних клітинних культур.

У 1976 р. в Судані і Заїрі виникли тяжкі епідемії геморагічної лихоманки, викликані вірусом Ебола. Перебіг хвороби був важким, з високою летальністю,

загинуло багато лікарів і медсестер. Виділений вірус був подібний до вірусу Марбурга. Джерела вірусу в природі невідомі.

Обидва віруси викликають геморагічні лихоманки з дуже важким перебігом і високою смертністю. Слід зазначити, що вірусні геморагічні лихоманки найчастіше передаються членистоногими, а у випадку вірусів Марбурга і Ебола, безпосередньо від людини до людини. Обидва віруси – Марбурга і Ебола серологічно близькі, але не тотожні. За будовою ці віруси подібні до рабдовірусів.

Геном: „+”-РНК, лінійна, 19,1 кілобайт, $4,2 \times 10^6$ Да з комплементарними термінальними повторами.

Морфологія. Спіральний нуклеокапсид діаметром 50 нм + глікопротеїна оболонка з шипиками, дуже плеоморфні, довжина віріона варіює і віріон може мати відгалуження. Шлях проникнення невідомий.

Репродукція: мРНК синтезується віріонною РНК-полімеразою, реплікація відбувається через синтез „мінус”-нитки, на якій синтезується нова „+”-нитка. Збирання віріонів – в цитоплазмі, брунькування через цитоплазматичну мембрану.

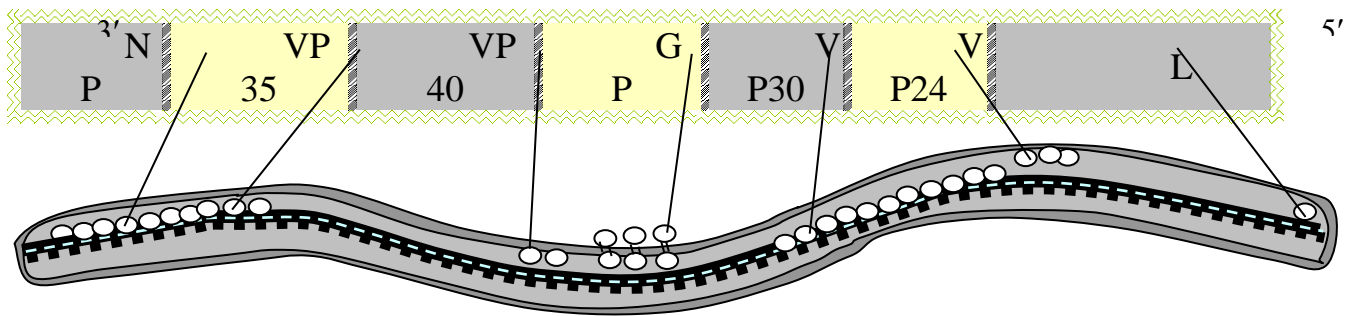


Рис. Генетична карта філовірусу Ебола. Вісім білків кодуються чотирма рамками зчитування. Сім білків виявлено у віріоні. Білок нуклеокапсиду NP, полімераза L і два структурні білки VP30 and VP35 взаємодіють з вірусним геномом з утворенням нуклеокапсиду. Матриксний білок VP40, глікопротеїд GP, який утворює вузлоподібні виступи або зубчики, і VP24 входять до складу зовнішньої облонки. Восьмий білок є розчинною формою білка GP і названий SGP.

РОДИНА PARAMYXOVIRIDAE

Родина Paramyxoviridae (від лат. *para* – навколо і *туха* – слиз) включає 3 роди:

Paramyxovirus – віруси парагрипу людини типів 1-5, паротиту, Сендай, нюкасліської хвороби,

Morbillivirus – віруси кору, чуми корів,

Pneumovirus – респіраторно-синцитіальний вірус.

Типовий представник – вірус Сендай (парагрип гризунів).

Морфологія. Віруси сферичної форми діаметром 150-200 нм – це одні з найбільших РНК-вмісних в. Віруси поліморфні (округлі, нитковидні та ін.), містять ліпопротеїдну оболонку, яка покрита шипиками, утворених двома глікопротеїдами – HN (гемаглютинин і нейромінідаза) і F (білок злиття). Між ліпопротеїдною оболонкою і нуклеокапсидом розташований шар М-білка. Нуклеокапсид має спіральну симетрію. Довжина нуклеокапсида – 1 мкм, діаметр – 12-18 нм. Крок спіралі – 5-7 нм, на кожен виток припадає 11-13 субодиниць нуклеокапсидного білка (NP). Всього у нуклеокапсиді міститься 2400-2880 білкових субодиниць. Також нуклеокапсид містить РНК-залежну РНК-полімеразу.

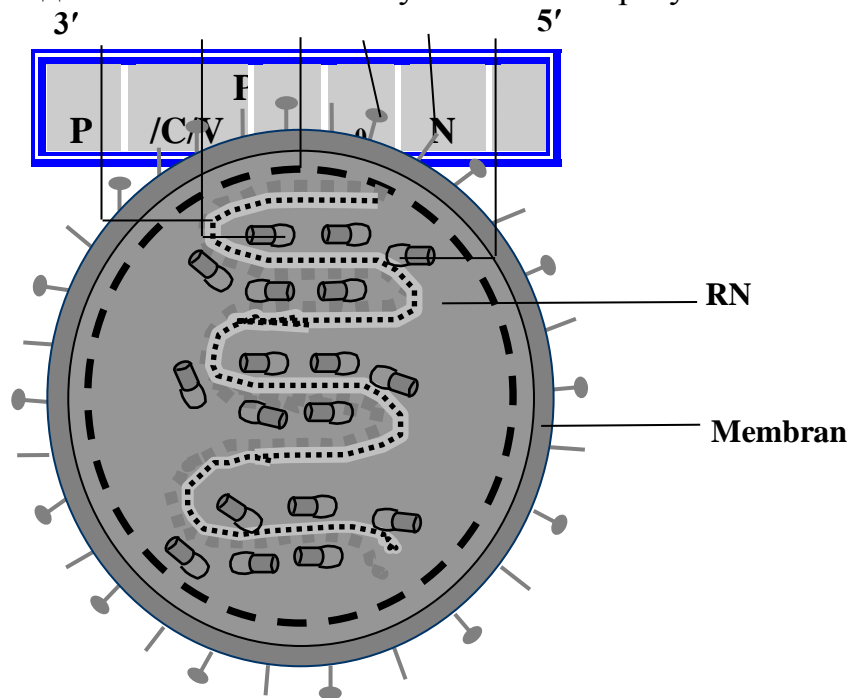


Рис.1 Організація геному вірусу Сендай і локалізація продукту кожного гену у віріоні. NP – білок нуклеокапсида, P - фосфопротеїн, М – матриксний білок, F₀ – білок злиття, HN - гемаглютинин/нейромінідаза, L – РНК-полімераза.

Геном представлений одонитковою “-”РНК (невелика кількість віріонів містить “+”-ланцюг). Геном має 6 генів, розташованих в такому порядку:

3'-NP-нуклеокапсидний білок

P/C – кодує 2 білки: структурний P (*polimerase associate*) і неструктурний C

M – матриксний білок

F – білок злиття

HN – гемаглютинин і нейромінідаза (один білок) – не у всіх параміксовірусів

5'-L – large protein (РНК-РНК-полімераза)

Білки, антигени. З РНК міцно зв'язаний білок NP, а також РНК-полімераза (транскриптаза, L-білок) і P-білок (бере участь у біосинтезі РНК).

Білки оболонки: глікопротеїди HN, F-білок (злиття мембран); M-білок (з внутрішньої частини оболонки). F-білок синтезується у вигляді білка-попередника

F_0 , який нарізається на білки F_1 і F_2 . N-кінець білка F_1 має послідовність із 10-15 незаряджених АК, яка обумовлює злиття вірусної і клітинної мембран (при нейтральних значеннях рН). Вірус має 1 або 2 поверхневі антигени і 1 внутрішній.

Стійкість до фізико-хімічних факторів. Параміксовіруси відносяться до найменш стійких вірусів. Вони чутливі до ефіру і детергентів, нагрівання, швидко інактивуються при 50°C, чутливі до трипсину і до фосфоліпаз. У замороженому стані при 60°C довго зберігають інфекційність.

Репродукція. А) адсорбція і проникнення: HN взаємодіє з клітинним рецептором (глікопротеїдами чи гангліозидами) => ендоцитоз або злиття мембран. Б) репродукція – в цитоплазмі. Вірусна РНК-полімераза здатна ініціювати транскрипцію, утворюючи кеп-ділянку і полі (А)-хвіст. Реплікація: механізм, що переключає транскрипцію “мінус”-ланцюгів на їх реплікацію майже не вивчений. На проміжній “+”-матриці синтезуються геномні “мінус”-РНК (дві стадії реплікації). Мінливість у вірусів з несегментованим “-”-геномом виражена значно менше, ніж з сегментованим.

Збирання та вихід: нуклеокапсиди збираються в цитоплазмі. HN попереджує агрегацію віріонів на мембрані. Велика роль у брунькуванні належить М-білку. Нуклеокапсиди підходить до тих ділянок плазматичної мембрани, на яких із зовнішньої сторони уже вбудовані вірусні глікопротеїди, а з внутрішньої сторони М-білок.

Віруси парагрипу людини (ВПГЛ)

Відкрито 5 типів, які всі можуть аглютинувати еритроцити (проте різних організмів) => гемаглютинація найкраще проходить при 4°C і 20°C, ніж при 37°C. Всі типи мають нейромінідазу. Віруси відносно нестійкі, швидко інактивуються в кислому середовищі, руйнуються ефіром, хлороформом, детергентами. При 70°C зберігаються декілька місяців, 50%-ий гліцерол підвищує їх стабільність. При ліофілізації інфекційність зберігається кілька літ при 4°C.

Віруси розмножуються, в основному, в первинно трипсинізованих тканинах. При розмноженні в культурах віруси викликають гемадсорбцію. Віруси 1 і 4 типів викликають появу окремих зернистих клітин, які відпадають від скла, а 2 і 3 типів – викликають утворення синпластів, клітини при цьому втрачають здатність до мітозу, відмирають і відпадають від скла. Всі типи викликають утворення ацидофільних включень у цитоплазмі. До вірусів частково сприйнятливі хомяки, білі миші, молоді морські свинки. ВПГЛ – розповсюджені збудники гострих респіраторних захворювань, які у дорослих протікають часто з ознаками ларингіту, а у дітей – важче (до пневмонії). Віруси викликають локальні спалахи, частіше в осінньо-зимово-весняний період, передаються повітряно-крапельним шляхом. Інкубаційний період 3-6 днів. Виділяються хворими протягом перших 3-10 днів захворювання. Імунітет пов'язаний з утворенням антитіл класів IgA і IgG.

ВПГЛ типу 1 – викликає у дітей ларингіти, псевдокруп, нежить, фарингіти, бронхіти, пневмонії. У дорослих – нежить.

ВПГЛ типу 2 – викликає круп.

ВПГЛ типу 3 – викликає тяжкі респіраторні захворювання з ураженням дихальних шляхів (бронхопневмонія).

ВПГЛ типу 4 – не викликають ЦПД, до них належить вірус SV5 –(модельний об'єкт).

Вірус паротиту

Свинка – одна з найпоширеніших дитячих хвороб, найбільш сприйнятливі діти 5-15 років. Паротит – гостра інфекція, яка характеризується ураженням однієї чи обох навколоушних залоз. Хвороба дуже заразна, вірус передається повітряно-крапельним шляхом, а також через предмети, забруднені слиною і сечею. Із рота вірус → навколоушні залози, де відбувається його репродукція. Можливо, первинна репродукція вірусу → в епітелії слизових оболонок дихальних шляхів → кров → яєчники (яєчка), підшлункову і щитовидну залози, мозок. Майже у 20% хлопчиків старших 13 років розвивається орхіт, який може спричинити статеву стерилізацію => при тяжких формах орхіту відбувається дегенерація сім'яних каналців.

Інкубаційний період – 18-21 день. Людина заразна протягом всього інкубаційного періоду і першого тижня хвороби. Хвороба починається із запалення навколоушних залоз і супроводжується підвищенням температури. Можливі ускладнення: орхіт, менінгіт, менінгоенцефаліт, поліартрит, нефрит. Після інфекції – стійкий імунітет.

Профілактика: застосування живої вакцини.

Вірус хвороби Ньюкасла

Патогенний для курей, викликає пневмонію і енцефаліт у курчат і респіраторні захворювання у дорослих курей, у людини – кон'юнктивіт. Захворювання – до двох тижнів.

Вірус кору

Вірус вперше був виділений у 1954 Дж. Ендерсоном і Пібсом у культурі клітин нирок мавп. Морфологія вірусу типова для параміксовірусів. Діаметр віріонів 120-250 нм, спіралі нуклеокапсиду - 17 нм, крок спіралі 4,5 нм. Вірус має ліпопротеїдну оболонку, в яку вбудовані із зовнішньої сторони глікопротеїди – гемаглютиніни і F-білок, нейромінідаза відсутня. У склад вірусу входять 6 білків з молекулярними масами від 37×10^3 до 200×10^3 : крім двох глікопротеїдів, білки нуклеокапсиду Р і NP, РНК-полімераза і М-білок. Генотип – одноланцюгова «мінус-нитка» РНК. Вірус має спільні антигенні детермінанти з вірусом чуми собак і великої рогатої худоби. У людей, які перехворіли кором, з'являються антитіла до названих вірусів, і навпаки.

Вірус чутливий до ефіру і детергентів, швидко інактивується при рН 2-4, при 56°C інактивується протягом 30 хв. У висушеному вигляді може зберігатися кілька днів при 12-15°C. Вірус здатен до гемаглютинації, гемолізу і симпластоутворення. Із лабораторних тварин до вірусу сприйнятливі тільки мавпи. Вірус також добре розмножується в культурах клітин.

Патогенез. Вірус проникає у верхні дихальні шляхи і розмножується у клітинах епітелію слизової оболонки, носоглотки, трахей і бронхів. Він попадає у кров і викликає ураження ендотелію судин. Внаслідок ескудації сироватки в

ендотелій капілярів епідермісу і локального некрозу клітин ендотелію з'являється висипка. У порожнині рота виявляються плями Копліка-Філатова – везикули, які утворилися внаслідок некрозу ендотеліальних клітин слизової оболонки порожнини рота. У лімфоїдних тканинах, лімфатичних вузлах і селезінці, а також у шкірних ураженнях і плямах Копліка-Філатова виявляються багатоядерні гігантські клітини.

Клініка. Інкубаційний період – 10 днів до моменту появи температури і 14 днів до появи висипу. У продромальному періоді інфекція нагадує гостре респіраторне захворювання і протікає із симптомами ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, кон'юнктивіт). Діагностична ознака – плями Копліка-Філатова на слизовій оболонці щік. Висип спочатку з'являється на шкірі голови (на лобі і за вухами), а потім – на всьому тілі. Температура тримається 7-8 днів. Можливі ускладнення – пневмонія, круп, рідше енцефаломієліт, який, зазвичай, виникає у дітей старше 8-10 років.

Імунітет. Стійкий (пожиттєвий). Вірус кору пригнічує активність Т-лімфоцитів.

Епідеміологія. Кір – ендемічна хвороба. Спалахи виникають при появі прошарку сприйнятливих дітей. При попаданні вірусу в ізолюванні колективи, де циркуляції вірусу не було, кором хворіють люди різного віку. Класичний приклад – занесення кору на Фарерські острови в 1846 році, коли кором переохворіло все населення, крім людей похилого віку, які застали останню епідемію кору. У таких випадках кір протікає важко і смертність досягає 25%. Спалахи реєструються, головним чином, в кінці зими і весною. Вірус виділяється, головним чином, в продромальному періоді при диханні і кашлі.

Профілактика – імунізація живою вакциною. Вакциновані особи можуть все-таки захворіти кором, оскільки: вакцина може втрачати свою імуногенність або не формується імунітет. У вогнищах кору дітям до 2 років і ослабленим дітям старшого віку вводять протикоревий імуноглобулін.

Підгострий склерозуючий паненцефаліт. Повільна інфекція з летальним кінцем, пов'язана з ураженням ЦНС – викликає ступор, рухові розлади, недоумкуватість. Хвороба розвивається у результаті занесення вірусу кору в клітини ЦНС, які є непермісивними для вірусу кору і в них проходить абортівний цикл репродукції, який не супроводжується збиранням вірусної частинки. Відсутність збирання обумовлена відсутністю або зниженням синтезу М-білка. Наслідком цього є накопичення і персистування в заражених клітинах великої кількості рибонуклеопротейдів і поступове руйнування клітини. Можливу роль у виникненні персистентної інфекції відіграє зниження клітинного імунітету.

Респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ)

РСВ призводить до утворення у культурі клітин симпластів і синцитіїв. РСВ класифікують як окремий рід (Pneumovirus), куди входять віруси пневмонії мишей. Подібні до РСВ людини РСВ ВРХ. Перший штам був виділений в 1956 році від шимпанзе із респіраторним захворюванням. У 1957 році було встановлено, що РСВ викликає респіраторні захворювання у людей.

РСВ має сферичну форму, характеризується високою поліморфністю, діаметр частинок – 120-200 нм. На поверхні віріона – пляшкоподібні шипики, які мають більшу довжину, ніж у інших параміксовірусів, проте нуклеокапсид має менший діаметр – 10-13,5 нм. Геном типовий для параміксовірусів. У заражених клітинах утворюється більше 10 білків, з них 7 структурних. У РСВ, на відміну від інших параміксовірусів, не виявлено ні гемаглютиніну, ні нейромінідази. В. лабільний і руйнується при заморожуванні-розморожуванні, а також при обробці ефіром і детергенами. В. патогенний для людини і мавп. Найбільшу небезпеку в. становить для дітей віком до 6 місяців, в яких він викликає тяжкі ураження нижніх відділів дихальних шляхів (бронхіти, бронхіоліти, пневмонії). До 2 років приблизно у половини, а до 3 років в $\frac{3}{4}$ дітей з'являються віруснейтралізуючі антитіла. Частота РСВ-інфекцій серед гострих респіраторних захворювань коливається від 3 до 16%. Спалахи інфекції виникають в осінньо-зимовий період. В. попадає в організм повітряно-крапельним шляхом. Інкубаційний період 3-5 днів. Розмноження відбувається у епітеліальних клітинах слизової оболонки дихальних шляхів, і патологічний процес швидко поширюється на нижні дихальні шляхи.

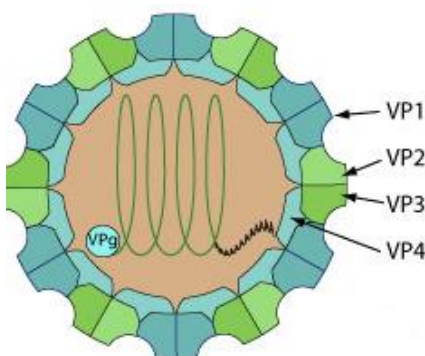
РОДИНА PICORNAVIRIDAE

До родини Picornaviridae (від ісп. *pico* — малі розміри і RNA, скорочене від англ. *ribonucleic acid* — рибонуклеїнова кислота (РНК)) належать одні з найменших РНК-вмісних вірусів (діаметром до 30 нм), позбавлених суперкапсидної оболонки.

Родина складається з 9 родів: Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus, Aphthovirus, Parechovirus, Erbovirus, Kobuvirus, Teschovirus. Представники 5 родів – Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus, Parechovirus, Kobuvirus - викликають захворювання у людини. Серед пікорнавірусів найкраще вивчені ентеровіруси, що мешкають в кишечнику людини і тварин. Багато з них, наприклад вірус поліомієліту, можуть пригнічувати центральну нервову систему. До пікорнавірусів відносяться також вірус ящура, мишачого енцефаліту, риновіруси (викликають катар верхніх дихальних шляхів у людини і тварин), вірус жовтої мозаїки турнепсу та інші.

Морфологія

Капсид складається з 60 протомерів, щільно упакованих в структуру ікосаедричної форми. Кожен протомер складається з 4 поліпептидів відомих як VP



(вірусний протеїн) 1, 2, 3 і 4. VP2 і VP4 поліпептиди походять від одного протомера відомого як VP0, що розщеплюється даючи початок різним компонентам капсиду. В ікосаедричній структурі 60 трикутників, що

утворюють капсид, Залежно від типу і ступеня зневоднення вірусні частинки мають

близько 27-30 нм в діаметрі. Геном становить близько 2500 нм в довжину тому, він повинен бути щільно упакований в капсид разом з речовинами, такими як іони натрію для того, щоб звести нанівець негативний заряд на РНК, викликаний фосфатними групами.

Геном. Геном пікорнавірусів – несегментована «+» РНК, яка функціонує як мРНК савців. На відміну від ссавців мРНК пікорнавірусів не мають 5'-кеп-структури, але натомість до 5' кінця приєднаний вірусний білок, відомий як VPg. Як і мРНК ссавців, геном має полі(А)-хвіст на 3'-кінці. Окрім цього, існує нетрансльована область (UTR) на обох кінцях геному пікорнавірусів. 5'-UTR, як правило, довша, близько 500-1200 нуклеотидів в довжину, в порівнянні з 3'-UTR, що складає лише 30-650 нуклеотидів. Вважається, що 5'-UTR важлива в трансляції, а 3'-UTR в зворотньому синтезі синтезу ланцюга, хоча 5' кінець також може також відіграти роль в проявах вірулентності вірусу. Інша частина генома кодує структурні білки на 5'-кінці і неструктурні білки на 3'-кінці у вигляді єдиного білка-попередника.

Білки пікорнавірусів

Геном пікорнавірусів кодує близько десятка білків, які забезпечують реплікацію вірусної РНК, перепрограмування клітини, збирання дозрілих віріонів. Кодуючу область геному досить умовно ділять на три ділянки: P1 - кодує структурні білки VP1, VP2, VP3, VP4, з яких будується вірусна частка. P2 і P3 - кодують білки, необхідні для перепрограмування клітини і реплікації:

L - лідерний білок, негомологічний у представників різних родів, у ряду пікорнавірусів відсутній. У афтовірусів він є протеазою, що відщеплює себе від білка-попередника, у кардіо- і тешовірусів позбавлений ензимної активності.

2A - негомологічний у представників різних родів пікорнавірусів. Наприклад, у афто - і кардіовірусів - це пептид, який викликає котрансляційний розрив у білкових ланцюгах білка-попередника, який синтезується, а в ентеро- і риновірусів - серинова протеаза.

2B і 3A - невеликі гідрофобні білки, які беруть участь у змінах мембран клітини, викликаних пікорнавірусами.

2C - цей білок має гомологію з хеліказами, входить до складу пікорнавірусного реплікативного комплексу.

3B - це VPg, білок прикріплюється до 5'- кінця вірусної РНК.

3C - цистеїнова протеаза, розрізає супербілок.

3D - РНК- полімераза, фермент синтезу вірусної РНК.

Цикл репродукції

Вірусна частинка зв'язується з рецепторами клітинної поверхні. Це викликає конформаційні зміни в вірусних білках капсида, звільняючи міристинову кислоту. Вона утворює пори в клітинній мембрані, через яку впорскується РНК. Потрапивши всередину клітини, РНК "роздягається" і (+) нитки РНК-геному реплікуються через

дволанцюговий проміжний РНК продукт, який утворюється за участі вірусної РНК-залежної РНК-полімерази.

Трансляція рибосомами клітин-господарів не ініціюється 5'-кеп-кінцем, як зазвичай, а натомість ініціюється входження РНК в сайт зчитування рибосом. Вірусний життєвий цикл відбувається дуже швидко і триває в середньому 8 годин. Проте всього за 30 хвилин після зараження, синтез білка клітин знижується до майже нульового рівня - макромолекулярний синтез клітинних білків відключається. Протягом наступних 1-2 годин спостерігається втрата межі між еу-та гетерохроматином в ядрі. Після 3 год після зараження вірусні білки починають синтезуватись і в цитоплазмі близько до ядра з'являється вакуоля, якій вони поступово накопичуються. Після закінчення цього часу плазматична мембрана клітини стає проникною, через 4-6 годин вірусні частки самозбираються і іноді їх можна побачити в цитоплазмі. Приблизно за 8 годин клітина гине і розпадається, випускаючи нові вірусні частки.

Характеристика основних представників пікорнавірусів

Вірус поліомієліту має характерну для пікорнавірусів будову. Він добре культивується на клітинах нирок людини й мавп, фібробластах, HeLa, викликаючи цитопатичну дію. Відомо три типи поліовірусу (I, II, III). Резистентність їх у зовнішньому середов. досить велика. У каналізаційних водах і фекаліях при 0 °С вони виживають протягом місяця, при 55 °С гинуть через 30 хв. Кип'ятіння знищує їх майже миттєво. Проте вони чутливі до дії формаліну, хлораміну й інших дезинфектантів.

Джерелом інф в природі є хворі люди й вірусоносії. Зараження відбувається фекально-оральним, рідше повітряно-краплинним способом. Збудник передається через забруднену воду, харчові продукти. Його можуть переносити мухи. Вірус розмножується в ротовій порожнині, глотці, кишечнику, проникає в лімфатичні утвори цих органів. Звідси він поступає в кров (вірусемія) і ЦНС.

Інкубаційний період триває 7-14 днів. Найчастіше хворіють діти до 7 років. Розрізняють абортівну, непаралітичну й паралітичну форми захворювання. Після перенесеної хв. виникає стійкий типоспецифічний імунітет, зумовлений секреторним IgA, місцевою резистентністю слизової оболонки кишечника.

Лабораторну діагностику проводять шляхом виділення та ідентифікації вірусів із випорожнень, змивів з носоглотки, крові. Застосовують також методи прямої імунофлуоресценції та електронної мікроскопії. Серологічну діагностику проводять за допомогою РЗК, реакції нейтралізації ЦПД за методом парних сироваток. Останнім часом широко впроваджують метод ІФА й моноклональних антитіл.

Для специфічної профіл. використовують вбиту вакцину Солка і живу вакцину Сейбіна. Жива вакцина має ряд переваг перед вбитою. Вона забезпечує як загальний, так і місцевий імунітет кишечника. Вакцину вводять через рот, що значно полегшує її використання. Для пасивної імунізації застосовують Ig.

Ентеровіруси Коксакі, ЕСНО та інші. Віруси Коксакі вперше виділені в містечку Коксакі (США). Назва ЕСНО - аббревіатура, яка складається з перших літер англійських слів: enteric cytopathogenic human orophans - кишкові цитопатогенні віруси-сироти людини.

Розміри вірусів Коксакі 28 нм, вірусів ЕСНО - 15-30 нм. Вони мають ікосаедричну форму й кубічний тип симетрії. Їх можна культивувати в культурах клітин нирок мавп і людини, фібробластів людського ембріона. Віруси Коксакі патогенні для лабораторних тварин.

За антигенною структурою віруси Коксакі поділяють на 30, а віруси ЕСНО - на 34 серовари. Ентеровіруси людини мають 5 сероварів.

Віруси Коксакі та ЕСНО широко розповсюджені, особливо в літній та осінній періоди. Найчастіше їх виділяють із випорожнень і носоглотки людей, стічних вод, кишечника мух. Можливе вірусоносійство в людей. Велике значення в передачі інф мають сімейні й побутові контакти. При заносі вірусів у сім'ю інфікуються всі чутливі особи, хоча не в усіх розвивається захворювання. Віруси Коксакі та ЕСНО досить стійкі до дії різних фізичних та хімічних факторів. У фекаліях людини вони зберігаються декілька днів, у каналізаційних водах при 0 °С - кілька місяців. Спирт, ефір і 5 % р-н лізолу не інактивують віруси, але вони чутливі до дії формаліну (0,3 %) і соляної кислоти.

Віруси Коксакі та ЕСНО спричиняють різноманітні за клінічними проявами захворювання: менінгіт, триденну гарячку, герпангін, бостонську і борнхольмську хв., ураження кишечника, серця, шкіри, кон'юнктиви. Після перенесених захворювань розвивається типоспецифічний імунітет. Має місце пасивна передача антитіл від матері дітям.

Захворювання у людей можуть також викликати ентеровіруси 68-71 серотипів, уражаючи легені, бронхи й бронхіоли, мозкові оболонки й кон'юнктиву. Ентеровірус 72 серотипу викликає гепатит А.

Вірус гепатиту А - збудник епідемічного гепатиту А має сферичну форму, діаметр зрілого віріона - 27-32 нм, нуклеоїд містить ондониткову РНК. Від інших ентеровірусів відрізняється більш високою резистентністю. Він може зберігатись протягом кількох місяців при 4 °С і декілька тижнів при кімнатній температурі. Кип'ятіння вбиває його через 5 хв, дія сухого жару (180 °С) - через 60 хв. Чутливий до формаліну, хлораміну, хлорного вапна.

Культивувати вірус *in vitro* дуже важко. Він розмножується в організмі південноамериканських мавп шимпанзе й мармозет. Його можна репродукувати в клітинах печінки, нирковому епітелії ембріонів мавп, лімфоїдних клітинах людини.

Вірусний гепатит А - класична антропонозна хв.. Джерелом інфекції в природі є хворі з різними формами гострого гепатиту й вірусоносії. Основний механізм зараж. - фекально-оральний. Вірус виділяється через випорожнення й сечу. Факторами передачі можуть бути вода, харчові продукти, руки, предмети широкого вжитку, контаміновані вірусами. Під час вірусемії фактором передачі може бути кров хворого, тому можливі парентеральні зараж.. Збудник може міститись у спермі й менструальній крові.

Епідемічний гепатит А має дуже широке поширення. Захворюваність у багатьох країнах сягає 200-400 й > випадків на 100 тис населення. Для цієї хв. властивий перебіг із великим розмаїттям клінічних форм: від безсимптомних до важких жовтяничних із летальними наслідками. Типові форми гепатиту А мають циклічний перебіг із переджовтяничним, жовтяничним та реконвалесцентним періодами. Перший період з епідеміологічної точки зору найнебезпечніший. Найчастіше хворіють діти віком від 5 до 14 років. Сприйнятливість людей до зараження гепатитом А становить 100%. Після перенесеного захворювання виробляється тривалий і напружений імунітет.

Лабораторна діагностика зводиться до виявлення вірусного антигена у випорожненнях хворого за допомогою прямої імуофлуоресценції та електронної мікроскопії, ІФА, РНГА. Серологічна діагностика полягає у виявленні наростання титру антитіл у сироватці крові при використанні методу парних сироваток.

Специфічного лікування немає. Профілактика захворювання зводиться до раннього виявлення та ізоляції хворих, заключної дезінфекції в осередку інфекції. В епідеміологічному вогнищі дітям і вагітним жінкам вводять донорський Ig у перші 7-10 днів контакту. Особи, які контактували із хворим, підлягають медичному обстеженню протягом 35 днів на предмет виявлення ранніх симптомів хвороби. Для активної імунопрофілактики створені вакцини, які можуть знизити захворюваність, але велика їх вартість затримує широке впровадження в практику.

До родини пікорнавірусів входять також вірус ящуру, патогенний для тварин і людей, а також астро- й риновіруси, які викликають гастроентерити й заразний нежить.

РОДИНА RETROVIRIDAE

Найхарактерніша ознака родини – зворотній шлях передачі генетичної інформації – від РНК до ДНК, завдяки наявності унікального ферменту – зворотної транскриптази (ревертази).

Родина включає три підродина:

Oncovirinae: онковіруси типів С, В і D

Spumavirinae: пінисті віруси

Lentivirinae: „повільні віруси”

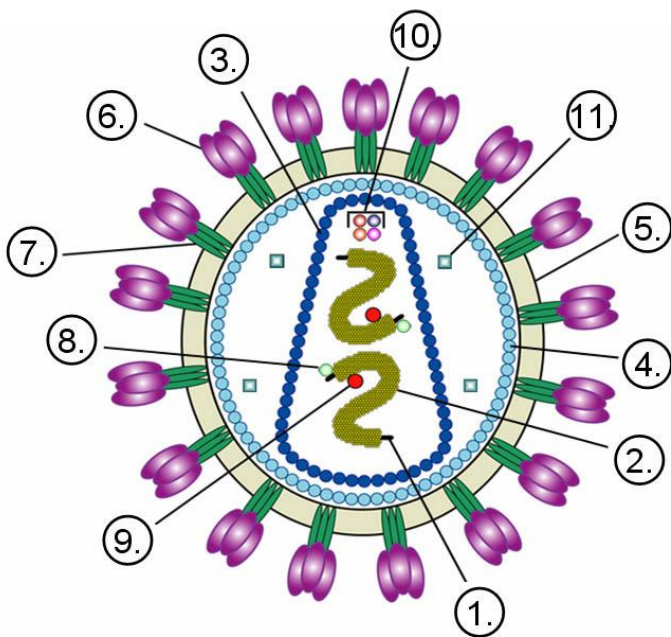
Вірус імунодефіциту людини

1981 рік – поява нової хвороби людства, яку американські дослідники Готліб і співробітники назвали „синдром набутого імунодефіциту” - СНІД (англ. AIDS – The Acquired Immunodeficiency Syndrome). У 1983 році групою американських дослідників, очолюваних Gallo і Levi, були виділені ретровіруси від хворих на СНІД. У 1986 дані віруси були названі ВІЛ – вірус імунодефіциту людини. У цьому ж році від хворих на СНІД у Гвінеї-Бісау та на островах Зеленого Мису (Західна Африка) було виділено віруси, які відрізнялися від ВІЛ, виділених раніше у різних регіонах земної кулі. Виділені віруси у подальшому були названі ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Батьківщиною обох вірусів вважають Африку. Пандемія СНІДу на земній кулі

пов'язана в основному з ВІЛ-1. ВІЛ-2 теж є причиною СНІДу, але він трапляється тільки у 15 країнах Західної Африки, а також у деяких країнах Європи й Америки, куди був завезений.

ВІЛ-1 і ВІЛ-2 є РНК-вмісними ретровірусами. Gallo і Montagnier вважають, що новоутворена ДНК частково інтегрується у геном клітини, чим забезпечує постійність і необоротність інфекційного процесу в організмі людини.

Вірусна частка ВІЛ (віріон) має округлу форму діаметром 100-200 нм. Зовнішня ліпопротеїдна оболонка двошарова. Зовні віріон має виступи діаметром 15 і довжиною 9 нм (їх виявлено 72), утворені глікопротеїнами. Структурований глікопротеїн-попередник *gp* має молекулярну масу 160 (*gp*160), який, у свою чергу, складається з надмембранної (*gp*120) і трансмембранної (*gp*41) частин.



Структура віріону ВІЛ-1: 1 - РНК-геном; 2 - нуклеокапсид; 3 - капсид; 4 - білковий матрикс; 5 - суперкапсид; 6 - *gp*120 - глікопротеїн, що зв'язується з рецептором клітини; 7 - *gp*41 - трансмембранний глікопротеїн, відповідальний за злиття з клітинною мембраною; 8 - інтеграза (забезпечує інтеграцію ДНК-копії геному вірусу в клітинний геном); 9 - зворотна транскриптаза (каталізує утворення ДНК копії на вірській РНК); 10 - Vif, Vpr (сприяє інфікуванню клітин, нездатних до поділу), Nef і p7 (захищає РНК, відповідає за розпізнавання вірусної РНК на стадії збирання нового вірусу); 11 - протеаза.

Гліколізований білок *gp*41 пронизує двошарову гліколіпідну оболонку. До його складу входять внутрішньовіріонна, власне трансмембранна ділянка, та невелика позавіріонна, з якою молекула *gp*120 зв'язується двома дисульфідними зв'язками. У складі цих глікопротеїдів є білки, що пізнають клітинні рецептори CD4 та забезпечують проникнення вірусу в клітину хазяїна. Зсередини до зовнішньої оболонки прилягає шар матриксного білка *p*17 з м.м. 17 кД і товщиною 5-7 нм. Білки виступів через *gp*41 зв'язані з білками матриксу. Серцевина віріона має вигляд конусоподібного кошика, побудованого з білка *p*24 з м.м. 24 кД. У середині «кошика» є дві копії однонитчастої РНК, що вкриті білками з м.м. 9 (*p*9) і 7 кД (*p*7). У серцевині віріона знаходяться білки-ферменти: *p*66 – зворотна транскриптаза, *p*34 – ендонуклеаза та *p*9 – протеаза. Геном ВІЛ складається з 9 генів. З обох кінців полінуклеотидного ланцюга розташовані так звані довгі кінцеві повтори – LTR (Long Terminal Repeat), які регулюють швидкість синтезу ДНК на матриці вірусної РНК та процес новоутвореної ДНК у геном клітини-хазяїна.

З 9 генів ВІЛ-1 є структурними і названі *env*, *gag* і *pol*, які регулюють синтез структурних білків. Ген *env* (*envelope proteins*-поверхневі) регулює утворення поверхневих структурних глікопротеїнів. Спочатку утворюється глікопротеїн-попередник *gp160*, який характеризується високою мінливістю амінокислотних залишків і великими розмірами. Після нарізання *gp160* утворюється два глікопротеїни: надмембранний *gp120* і трансмембранний *gp 41*. Процес нарізання білка-попередника *gp160* здійснюється клітинною протеазою в апараті Гольджі у вакуолях з кислим рН. Білки *env* розташовані на поверхні віріона у вигляді двадцятигранної сітки, а виступи – у вигляді пентаметрів та гексомерів. Білки *gp120* і *gp41* відіграють головну роль у взаємодії ВІЛ з клітинами-мішенями, при цьому *gp120* є білком пізнання клітинного рецептора СД4 і з'єднується з ним. Білок *gp41* є білком злиття вірусної та клітинної мембран і забезпечує проникнення вірусу в клітину. З допомогою цього механізму відбувається мембран інфікованих клітин з мембранами неінфікованих (Т-хелперів) з наступним формуванням багатоядерних гігантських клітин. Частина *gp120* внаслідок слабких не ковалентних зв'язків з *gp41* «відламується» від поверхні віріона або інфікованої клітини й перебуває у вільному стані в крові. Вільні молекули *gp120* зберігають здатність зв'язуватися з рецепторами СД4 неінфікованих Т-хелперів, перетворюючи їх на клітини-мішені. Такі клітини атакуються й знищуються специфічними противірусними цитотоксичними Т-лімфоцитами. Це явище відіграє велику роль у патогенезі ВІЛ-інфекції та розвитку імунної відповіді інфікованого організму. Слід відзначити ще один аспект незвичайної взаємодії вільного *gp120* з рецепторами СД4 на поверхні неінфікованого Т-хелпера. До цього комплексу можуть приєднуватися специфічні антитіла (анти- *gp120*), що утворюються в інфікованому організмі людини. Цей комплекс антитіло- *gp120*- СД4 навіть у малій кількості призводить до пригнічення функції Т-хелперів.

Ген *gag* (англ. *group specific antigen*) регулює синтез білка-попередника *p55*, котрий у подальшому нарізається протеазою на чотири білки: матриксний- *p17* та серцевинні - *p24*, *p9*, *p7*. аспартилова протеаза, що нарізає білки гена *gag*, у свою чергу, є продуктом гена *pol*.

Білок *p24* є найбільш імуногенним білком ВІЛ. Вже на ранній стадії ВІЛ-інфекції утворюються у високих титрах анти-*p24* антитіла. Існує кореляція між титром анти-*p24* антитіл, клінічним перебігом ВІЛ- інфекції та наявністю *p24* у крові. Так, різку зниження титру анти-*p24* антитіл і поява та ріст *p24* у крові ведуть до наростання клінічних симптомів. Це вважається дуже поганою прогностичною ознакою для інфікованої ВІЛ людини: інфекція вступає в останню стадію клінічних проявів – СНІД.

Білок *p17* укриває капсид вірусу, щільно прилягаючи до гліколіпідної оболонки, він зв'язаний з трансмембранним білком *gp41*; *p17*, як і *p24*, є високо імуногенним білком ВІЛ, активно експресується на поверхні інфікованої клітини. До нього також утворюються антитіла, які є серологічним маркером інфекції.

Білки *p9* і *p7* – білки нуклеокапсиду. Вони тісно зв'язані з геномом вірусу, щільно вкриваючи обидві нитки РНК.

Ген *pol* (англ. *polymerase*) регулює синтез білків-ферментів: протеази *p9*, зворотної транскриптази *p66*, *p51*, ендонуклеази *p34*. основна функція протеази *p9* – нарізання білків-попеліонів *gag* і *pol*, участь у виході з інфікованої клітини (брунькування) та у подальшій його інфекційній активності.

Зворотна транскриптаза (*p66*, *p51*) синтезує провірусну ДНК на матриці геномної РНК з подальшим руйнуванням цієї РНК.

Ендонуклеаза *p34* транспортує ДНК-транскрипт у клітинне ядро, де інтегрує його в геном клітини.

Крім трьох структурних генів, ВІЛ-1 має ще 6 неструктурних: *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* і *vri*.

Гени *tat*, *rev*, і *nef* виконують регуляторні функції, тоді як гени *vif*, *vpr* і *vri* потрібні для виходу з інфікованої клітини новоутворених вірусних частинок.

Ген *tat* (англ. *transactivator of transcription*) складається з двох відокремлених ділянок, керує процесами реплікації вірусу і стимулює синтез вірусних білків на етапах транскрипції та трансляції. Цю функцію виконує за допомогою білка *p14*, так званого транс активуючого фактора, кодованого ним. Ген *tat* може посилити реплікацію ВІЛ у 1000 раз.

Ген *vif* (англ. *virion infectivity factor*) кодує білок з молекулярною масою 23 кД (*p24*), так званий фактор інфекційності вірусу, який полегшує передавання вірусу та відтворення інфекційний вібріонів.

Ген *nef* (англ. *negative regulatory factor*) кодує білок з молекулярною масою 27 кД (*p27*), котрий є внутрішнім блокаторм реплікації вірусів. Вважають, що тривала стабільність стану інфікованої людини залежить від взаємодії двох, а, можливо, й трьох генів (*tat*, *rev* і *nef*,).

Значення регуляторного гена *vpr* в інфекційному процесі ВІЛ не з'ясоване. Відомо, що ген *vpr* кодує синтез білка з молекулярною масою 15кД (*p15*), який, можливо, бере участь у реплікації вірусу.

Ген *vri* синтез білка з молекулярною масою 15кД (*p15*), який бере участь у дозріванні вірусу.

Геном ВІЛ-2 складається з 9671 нуклеотиду і за своєю організацією подібніший до геному вірусу імунодефіциту мавп, виділеного від зелених африканських мавп. Геном ВІЛ-2 у своєму складі має регуляторний ген *vpr* і немає *vri*, тоді як у ВІЛ-1, навпаки. Гомологія за найбільш консервативними генами *gag-pol* між ВІЛ-1 і ВІЛ-2 становить 56 і 60%, тоді як за геном *env* – 30-40%. Ці дані дають змогу твердити про спільне походження обох вірусів, але немає підстав вважати їх варіантами одного вірусу. Вони є членами різних груп ВІЛ. ВІЛ-2 відрізняється від ВІЛ-1 і білками, що кодуються структурними генами *gag*, *pol* і *env*.

Вважають, що ВІЛ-2 менш вірулентний для людини. Інфекційний процес у разі зараження ВІЛ-2 характеризується тривалішим безсимптомним перебігом порівняно з ВІЛ-1. Проте існують свідчення того, що інфекційний процес під час обох ВІЛ проходить однаково. А.Г. Букринська та В.М. Жданов (1992) вважають, ВІЛ має унікальні властивості, котрі відрізняють його від усіх вірусів. Це: наявність білків-регуляторів, які залучаються на різних етапах до реплікації вірусу та взаємодіють один з одним; існування тонких механізмів, що дозволяють ВІЛ

уникати імунної відповіді організму; здатність спричиняти як тривалий латентний перебіг інфекції, так і сильний вибух реплікації, що призводить до утворення тисяч часток за кілька хвилин.

Патогенез. Вірус уражує основні клітини імунної системи – моноцити й макрофаги, Т-хелпери й Т-індуктори, клітини Лангерганса, деякі клони В-лімфоцитів. Чутливість до вірусу визначається наявністю у плазматичній мембрані імуноцитів специфічного рецептора CD4, хоч крім нього може існувати й інший, поки що не ідентифікований рецептор або корецептор.

Через 2-3 тижні після зараження відбувається обмежене розмноження вірусу, що контролюється організмом і призводить до утворення про вірусу внаслідок інтеграції ДНК-копії вірусного геному з клітинним геномом. Чутливість імуноцитів до вірусу різна: Т-хелпери руйнуються швидко, а макрофаги та моноцити не піддаються деструкції і є основними факторами транспорту вірусу в різні органи і тканини, зокрема в ЦНС, і основною причиною розвитку в організмі латентної інфекції. Через 3-6 місяців після інфікування у сироватці крові з'являються специфічні антитіла до зовнішніх (env) і внутрішніх (gag) білків. Протягом латентного періоду інфекції, який може тривати від 6 місяців до 6-10 років (у середньому 46 місяців у дорослих і 36 місяців у дітей), антитіла визначаються на стабільному рівні, проте вони не мають вірус нейтралізуючої активності та виступають лише як маркер інфекції. У разі активації про вірусу відбувається вибухоподібне розмноження вірусу що знаменує перехід інфекції з латентної стадії у клінічну (СНІД); внаслідок комплексу причин, що призводить до блокування функції імуноцитів, викликає імунодефіцит. На фоні імунодефіциту розвиваються опортуністичні інфекції та непластичні процеси, котрі призводять до летального наслідку.

Лікування

На сьогодні використовуються препарати, базовані на близько 25 діючих речовинах (препаратів набагато більше, оскільки для покращення ефекту застосовують суміші 2 та більше активних речовин). Більшість діючих речовин блокують зворотну транскриптазу вірусу.

ВІЛ має велику здатність мутувати. Наприклад, відомо більше 20 мутацій (підвидів) протеїну NC (p7). Більшість таких вірусів менш шкідливі (патогенні), ніж вихідний й розмножуються повільніше. З іншого боку, вони можуть мати вищу стійкість проти певного медикаменту. Під час лікування певним препаратом існує етап, коли більшість «старого» типу вірусу загинула, а «мутант» все ще не викорінений. Переривання лікування на цій стадії призводить до резистентності й пацієнт виявляється ураженим формою вірусу стійкою до даного препарату. Найпоширенішою є мутація кількох амінокислот зворотної транскриптази, що приводить до стійкості до одного з перших препаратів-блокаторів зворотної транскрипції вірусу.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна література

1. Гудзь С.П., Перетятко Т.Б., Павлова Ю.О. Загальна вірусологія. Л.: Видавництво: Видавничий центр ЛНУ ім. Івана Франка, 2010. – 264 с.
2. Букринская А.Г. Вирусология. М.: Медицина, 1986. – 336 с.
3. Ташута Т.Г. Загальна вірусологія: посібник. К.: 2004. – 328 с.
4. Вирусология. В 3-х томах/ под ред. Б.Филдса, Д. Найпа. М.: Мир, 1989.

Додаткова література

1. Векірчик К.М. Мікробіологія з основами вірусології. К.: Вища школа, 1987.
2. Багнюкова Т.В., Луцак В.І. Методичні вказівки до семінарських занять з вірусології для студентів III курсу природничого факультету (спеціальність «Біологія»). – Івано-Франківськ: Плай, 2004.
3. Wessner D.R. The origins of viruses // Nature Education. – 2010. – Vol. 3(9):37
4. Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions // Virus Res. – 2006. – Vol. 117(1). – P. 5-16.
5. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity // Virology. – 2015. – Vol. 479-480. – P. 2-25. 7.
6. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., et al. Section 6.3. Viruses: structure, function, and uses. In: W. H. Freeman; 2000.
7. Dimmock N.J., Easton A.J., Leppard K.N. Introduction to modern virology. – 6th ed., 2007. – 515 pp.
8. Carter J., Saunders V. Virology: principles and applications. John Wiley & Sons Ltd, 2007. – 358 pp.

Інтернет-ресурси

<http://ru.wikipedia.org/wiki/Вирусология>
<http://en.wikipedia.org/wiki/Virology>
<http://vira-ss.narod.ru/> - Vira - вирусология, иммунология, эпидемиология, инфектология и др.
<http://meduniver.com/Medical/Microbiology/6a.html> -
<http://www.virology.net/>
<http://pathmicro.med.sc.edu/book/virol-sta.htm> -
 Microbiology/Virology/Immunology/Bacteriology/Parasitology Text-book on-line

ЗМІСТ

	С.
Вступ	3
Розділ 1. ДНК-геномні віруси	3
Родина Poxviridae	3
Родина Herpesviridae	6
Родина Adenoviridae	13
Родина Papillomaviridae	16
Родина Polyomaviridae	17
Родина Parvoviridae	19
Родина Hepadnaviridae	21
Розділ 2. РНК-ГЕНОМНІ ВІРУСИ	28
Родина Reoviridae	28
Родина Togaviridae	32
Родина Flaviviridae	37
Родина Coronaviridae	40
Родина Rhabdoviridae	44
Родина Filoviridae	47
Родина Paramyxoviridae	48
Родина Picornaviridae	52
Родина Retroviridae	56
Рекомендована література	60