

Лекция 15: Вирусы гепатитов. Возбудители медленных вирусных инфекций.
Вирус иммунодефицита человека. Онкогенные вирусы. Прионовые вирусы.

- 1. Вирусы гепатитов, классификация
- - Вирус гепатита А. Особенности вириона. Устойчивость, пути заражения, патогенез. Микробиологическая диагностика. Проблема специфической профилактики.
- - Вирус гепатита Е. Структурные особенности вириона, геном, антигены, культивирование, персистенция, пути заражения. Патогенез, клиника, осложнения заболевания (во время беременности). Микробиологическая диагностика, основные маркеры инфекции, специфическое лечение и профилактика
- - Вирус гепатита В. Структура вириона. Антигены – HBs, HBc, Hbe, HBx. Устойчивость. Патогенез заболевания. Персистенция. Иммунитет. Микробиологическая диагностика. Специфическая профилактика.
- - Вирус гепатита Д. Структура вириона, патогенетические особенности заболевания
- -Вирус гепатита С, Особенности, генотипы, пути заражения, патогенез. Микробиологическая диагностика.
- - Вирус гепатита G. Структурные особенности вириона, геном, изменчивость, эпидемиология, клинические формы, осложнения. Микробиологическая диагностика и лечение.
- 2. . Медленные вирусные инфекции.
- 3. Ретровирусы. Вирусы иммунодефицита человека, классификация. Структура вириона, структурные и неструктурные гены. Преемственность, пути заражения. Патогенез. Оппортунистические инфекции. Микробиологическая диагностика ВИЧ-инфекции. Проблема профилактики и лечебные препараты.
- 4. Онкогенные вирусы. Концепция исторического развития о роли вирусов в этиологии злокачественных опухолей. Теория вирогенности Зильбера. Современные теории канцерогенеза. Механизм вирусного онкогенеза.
- 5. Онкогенные вирусы, вызывающие опухоли у человека:

- § ДНК-содержащие онкогенные вирусы:
 - - Семейство Herpesviridae (цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта), герпесвирус человека 8 типа (саркома Капоши))
 - - Семейство Hepadnaviridae род Orthohepadnavirus (вирус гепатита В (HBV))
 - - Папилломавирусы, общая характеристика, виды, патогенетические особенности вызываемых ими заболеваний.
 - - Полиомавирусы. Полиомавирус Меркеля.
- § РНК-содержащие онкогенные вирусы:
 - • Семейство ретровирусов:
 - - Т-лимфотропные вирусы человека (Human T-lymphotropic virus, HTLV). HTLV-1 – Т-клеточный лейкоз, HTLV-2 – волосатоклеточный лейкоз
 - - Семейство Flaviviridae род Hepacivirus (вирус гепатита С (HCV)).
- 6. Прионные инфекции.

Вирус гепатита А

Вирус гепатита А открыт в 1973 г. С. Фейнстоном. Таксономия, морфология и антигенная структура. Вирус гепатита А относится к семейству Picornaviridae роду Hepatovirus. Типовой вид — вирус гепатита А — имеет один серотип. Это РНКсодержащий вирус, просто организованный, имеет диаметр 27—28 нм и один вирусоспецифический антиген. Установлено 6 генотипов вируса гепатита А. Вирус, подобный вирусу гепатита А, обнаружен у обезьян семейства игрункообразных. Этот вирус генотипически отличается от вируса гепатита А человека **Культивирование**. Вирус выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длителен, чем у энтеровирусов, цитопатический эффект не выражен. **Резистентность**. Вирус гепатита А отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию; он сохраняется при 60 °С в течение 12 ч, инактивируется при кипячении в течение 5 мин. **Восприимчивость животных**. Экспериментальную инфекцию можно воспроизвести на обезьянах мартышках и шимпанзе. **Эпидемиология**. Источником инфекции являются больные как с выраженными, так и с бессимптомными формами инфекции. Механизм заражения фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями, начиная

со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений; в это время они наиболее опасны для окружающих. С появлением желтухи интенсивность выделения вирусов снижается. Вирусы гепатита А передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки, в детских коллективах — через игрушки, горшки. Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки. Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в местах с дефицитом воды, плохими системами канализации и водоснабжения и низким уровнем гигиены населения. Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы. **Патогенез.** Первичным местом размножения вируса является эндотелий тонкой кишки. Оттуда он попадает в порталный кровоток и печень, так как обладает гепатотропизмом. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитотоксического действия, а в результате иммунопатологических механизмов. **Клиническая картина.** Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около 1 мес. Начинается остро с повышения температуры и явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты и др.). Возможно появление желтухи на 5—7-й день. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений, у детей до 5 лет обычно бессимптомное. Продолжительность заболевания 2—3 нед. Хронические формы не развиваются. **Иммунитет.** После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с IgG. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме 4—6 мес и имеют диагностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживают антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо гуморального, развивается местный иммунитет в кишечнике. **Микробиологическая диагностика.** Материалом для исследования служат сыворотка и испражнения. Диагностика основана главным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в фекалиях. Вирусологическое исследование не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий. **Лечение** симптоматическое. **Профилактика.** Неспецифическая профилактика должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения и условий приготовления пищи. Для специфической пассивной профилактики используют иммуноглобулин по эпидемиологическим показаниям. Иммунитет сохраняется около 3 мес. Для специфической активной профилактики разработана и применяется инактивированная культуральная концентрированная вакцина. Разработана также рекомбинантная

генноинженерная вакцина.

Вирус

гепатита Е Вирус гепатита Е (HEV) вызывает гепатит Е — инфекцию с фекально-оральным механизмом передачи. Вирус был открыт в 1983 г. советским ученым акад. М.С. Балаяном в опытах самозаражения экстрактами фекалий 9 больных гепатитом ни А, ни В. Вирус принадлежит к отдельному роду *Hepatitis E virus*. Заболевание особенно распространено в странах Средней Азии. **Структура.** Вирус не имеет липидной оболочки. Нуклеокапсид сферической формы размером 27—34 нм. Геном вируса представлен однонитевой плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, папаиноподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий проникновение вируса в клетку. **Эпидемиология и клиническая картина.** Источник инфекции — больные люди. Главный путь передачи инфекции водный. Инкубационный период от 2 до 6 нед. Заболевание сопровождается умеренным поражением печени, интоксикацией и желтухой. Прогноз, как правило, благоприятный, за исключением беременных, у которых смертность от гепатита Е составляет 16—20%. В последнее время вирус гепатита Е был выделен у некоторых животных (свиней, оленей, крупного рогатого скота, птиц и др.), что предполагает возможность передачи вируса от животных человеку. **Иммунитет.** После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет. **Микробиологическая диагностика.** Применяют серологический метод. В сыворотке и плазме крови определяют IgG- и IgM-антитела к вирусу. Кроме того, методом ПЦР определяют вирусную РНК в сыворотке крови во время острой фазы инфекции. **Лечение и профилактика.** Лечение симптоматическое. Беременным вводят специфический иммуноглобулин. Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Создана неживая цельновиральная вакцина. Испытываются живая и генно-инженерная вакцины. **Гепаднавирусы (семейство *Hepadnaviridae*)** Вирус гепатита В (ВГВ) относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Впервые был обнаружен под электронным микроскопом в 1970 г. Дейном, получив название «частица Дейна». **Морфология.** ВГВ — сложноорганизованный, ДНК-содержащий вирус сферической формы, диаметром 42—47 нм. Он состоит из сердцевинки (core), построенной по кубическому типу симметрии, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный HBs-антиген, диаметром 28 нм, и липидной оболочки, содержащей поверхностный HBs-антиген. Внутри сердцевинки находятся ДНК-полимераза, обладающая ревертазной активностью, протемкиназа и концевой белок HBc-антигена. ДНК-полимераза является полифункциональным ферментом, она вовлекается во

многие функции жизненного цикла вируса: способна синтезировать новые цепи ДНК, на матрице как ДНК, так и РНК, обладая как полимеразной, так и ревертазной активностью. Нуклеазная активность деградирует РНК-цепь в гибриде РНК—ДНК.

Антигенная структура. ВГВ обладает сложной антигенной структурой, В оболочке вируса находится HBs-антиген, который локализован в гидрофильном слое на поверхности вириона. В формировании HBs-антигена участвуют 3 полипептида в гликозированной форме: preS1— большой полипептид (L — large), preS2 — средний полипептид (M — middle), S — малый мажорный (S — small). Классическим антигеном, обладающим специфичностью, является S — малый мажорный полипептид, который входит в состав 3 оболочечных белка, которые различаются протяженностью N-терминального пептидного конца (preS). Так, L-белок содержит preS1, preS2 и S-полипептиды. M-полипептид состоит из preS2 и S-полипептидов. Впервые HBs-антиген был обнаружен и описан Б. Блумбергом в 1963 г., в крови австралийских аборигенов, поэтому получил название австралийского антигена. HBs-антиген обнаруживается в крови не только в составе вириона, но и в виде самостоятельных фрагментов. Помимо полноценных вирионов, частиц Дейна, в крови обнаруживаются пустые неинфекционные частицы диаметром 22 нм, сферической или филаментозной формы, состоящие из HBs-антигена как результат его избыточной продукции. Сферические и филаментозные пустые частицы неинфекционны, но высокоиммуногенны и индуцируют анти-HBs-нейтрализующие антитела. Присутствие HBs-антигена в крови свидетельствует об инфицированности организма вирусом. HBs-антиген обладает гетерогенностью, подразделяясь на 4 антигенных подтипа, имея общую антигенную детерминанту, обозначаемую как а, и две пары взаимно исключающих детерминант: d и y, w и g, образующих 4 главных подтипа: adw, ayw, adr и aug, которые распространены в различных географических зонах. Связи между клиническим течением и подтипом не наблюдается. Защита против одного подтипа обеспечивает защиту и против других за счет наличия общей детерминанты. Сердцевинный HBc-антиген никогда не присутствует в свободной форме в крови, являясь внутренним компонентом вирусной частицы. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах.

HBe-антиген также является сердцевинным антигеном, производным HBc-антигена, его также называют растворимым антигеном. Появление HBe-антигена в крови связано с репликацией вируса. HBx-антиген — трансактиватор, является еще одним антигеном ВГВ, накопление которого в

крови связывают с развитием первичного рака печени. Геном представлен двухнитевой ДНК кольцевой формы с молекулярной массой $1,6 \times 10^6$ Д, у которой плюс-цепь укорочена на 1/3 длины. Вирусный геном записан на минус-цепи и состоит из 4 открытых частично перекрывающихся рамок считывания: Р, С, S и Х. Продукт гена Х усиливает транскрипцию гомологичных и гетерологичных клеточных генов, участвуя в процессе развития гепатоцеллюлярной карциномы. Полноценная минус-цепь ковалентно связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-цепь до полноценной структуры. ВГВ не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани первичного рака печени в виде персистирующей инфекции, без оказания цитопатического и цитолитического действий и с малым накоплением вирионов. К вирусу чувствительны приматы: гориллы, шимпанзе, африканские зеленые мартышки. **Репликативный цикл.** В процессе продуктивной инфекции происходит формирование новых вирусных частиц. Минус-цепь вирусной ДНК служит матрицей для транскрипции 4 вирусных РНК длиной 3,5, 2,4, 2,1 и 0,7 килобаз (тысяч пар оснований). Транскрипты длиной 2,2, 2,1 и 0,7 килобаз являются субгеномными РНК, выполняющими функцию иРНК. Они транспортируются в цитоплазму, где транслируются с образованием также оболочечных большого (L), среднего (M) и малого (S) белков и продукта гена Х. Сформировавшийся нуклеокапсид достигает эндоплазматического ретикулума, где связывается с поверхностными белками и почкуется в тоннель эндоплазматического ретикулума, по которому секретируется через аппарат Гольджи из клетки. Маркером репликации вируса является появление в крови HBe-антигена. Особенностью продуктивной вирусной инфекции при ВГВ является то, что ВГВ сам не обладает цитолитическим эффектом и не разрушает гепатоциты. Повреждение опосредуется цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами, которые узнают инфицированные клетки по накопившимся на поверхности гепатоцита принадлежащим HBc-антигену вирусным олигопептидам, локализованным совместно с молекулами 1-го класса главного комплекса гистосовместимости, и удаляют их. **Иммунитет.** Гуморальный иммунитет представлен антителами к HBe-антигену, которые защищают гепатоциты от вируса, элиминируя его из крови. В освобождении гепатоцитов от ВГВ основная роль принадлежит клеточному и иммунному ответу, опосредованному CD8-лимфоцитами, в активации которого ведущая роль принадлежит HBc-антигену. Переход острой формы в хроническую обеспечивается нарушениями Т-клеточного иммунитета, а также дефектами

образования интерлейкина-1 и α-интерферона. Сероконверсия, характеризующаяся исчезновением из крови HBe-антигена и появлением к нему антител, имеет положительное прогностическое значение, так как коррелирует с активацией Т-клеточного иммунного ответа. При хронической форме заболевания продукция γ-интерферона, цитокина Т-лимфоцитов, и CD8-ответ слабые или отсутствуют совсем.

Диагностика. Диагноз подтверждается обнаружением в сыворотке антигенов и антител, а также вирусной ДНК. Присутствие HBe-аг связано с высокой инфекционностью крови. Анти-HBc-антитела появляются первыми. Они не обладают протективными свойствами. Их присутствие свидетельствует о наличии гепатита в данный момент или ранее. TgM-анти-HBc присутствуют в высоком титре в течение острой инфекции и исчезают через 6 мес. IgG-анти-HBc определяются в течение всей жизни после перенесенного заболевания. Анти-HBe появляются после анти-HBc, и их появление является благоприятным фактором, свидетельствующим о выздоровлении.

Профилактика. С 1986 г. в практику мирового здравоохранения для профилактики гепатита В введена рекомбинантная вакцина.

Возбудители парентеральных вирусных гепатитов D, C, G **Вирус**

гепатита D Вирус гепатита D (BFD) впервые был обнаружен в 1977 г. Ризетто. BFD не классифицирован. BFD является сателлитом ВГВ и представляет дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки. Вирион (BFD) имеет сферическую форму, диаметр 36 нм, состоит из однонитевой минус-цепи РНК кольцевой формы и нуклеокапсидного HD-антигена (δ-антигена). В качестве внешней оболочки для защиты генома BFD использует HBs-антиген внешней оболочки ВГВ. δ-Антиген представлен в нуклеокапсиде в виде 60 копий и является единственным белком, синтез которого кодируется вирусной РНК **Культивирование.** Вирус не культивируется на известных клеточных линиях. Экспериментальной моделью являются шимпанзе и лесные сурки, которые заражаются BFD совместно с ВГВ и вирусом гепатита лесных сурков соответственно. **Диагностика**

осуществляется серологическим методом путем определения антител к BFD методом ИФА. В биоптатах печени методом ПЦР можно обнаружить в гепатоцитах РНК вируса. **Профилактика и лечение.** Для профилактики гепатита D проводят те мероприятия, которые используют для профилактики гепатита В. Для лечения применяют препараты интерферона. Вакцина против гепатита В защищает и от гепатита D.

Вирус гепатита C Вирус гепатита C (ВГС) относится к семейству Flaviviridae,

роду *Hepacivirus*. **Морфология.** ВГС является сложноорганизованным РНКсодержащим вирусом сферической формы, диаметром 55—65 нм. Капсид построен по кубическому типу симметрии, содержит структурный белок сердцевин (core), НСс-антиген и неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5, которые являются ферментами, необходимыми для репродукции вируса. Белки NS2—NS4 участвуют в процессинге NS-района, синтезированного в результате трансляции вирусной РНК полипептида. Белок NS3 является бифункциональным белком, обладающим протеолитической и хеликазной активностью. NS5-геном является РНК-зависимой РНКполимеразой. Капсид окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами gp E1 и р E2/NS1. **Культуральные свойства.** ВГС не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Экспериментальной моделью является шимпанзе. Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток. **Диагностика.** Используются ПЦР и серологическое исследование. Материалом для исследования является кровь. Обнаружение и кропи ВГС (РНК) возможно уже через несколько дней после заражения вирусом. Антитела к ВГС появляются только через 12 нед после заражения, создавая окно серонегативности и потенциальной инфекционности. Поэтому ПЦР является методом выбора для ранней диагностики гепатита С. Серологическое исследование проводят методом парных сывороток. **Профилактика и лечение.** Для неспецифической профилактики проводят те же мероприятия, что и при гепатите В. Для лечения применяют интерферон и рибовирин. Специфическая профилактика не разработана. **Вирус гепатита G** Малоизученный вирус, предположительно относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Для его репликации требуется ВГС. Считается, что вирус гепатита G обладает лимфотропностью, вызывает персистирующие формы инфекции.

Медленные вирусные

инфекции и прионные болезни Медленные вирусные инфекции характеризуются особыми притиками:

- необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы);
- своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС;
- медленным неуклонным прогрессированием заболевания;
- неизбежным летальным исходом.

Некоторые возбудители острых вирусных инфекций могут вызвать также и медленные вирусные инфекции. Например, вирус кори иногда вызывает ПСПЭ, а вирус краснухи — прогрессирующие врожденную краснуху и

краснушный панэнцефалит. Типичную медленную вирусную инфекцию животных вызывает вирус висна/мэди, относящийся к ретровирусам. Он является мо (будителем медленной вирусной инфекции и прогрессирующей пневмонии овец. Разрушается белое вещество головного мозга, развиваются параличи (висна — чахнувший); происходит хроническое воспаление легких и селезенки, поэтому название болезни «мэди», что означает одышка. Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы — возбудители прионных инфекций. Прионные болезни — группа прогрессирующих нарушений ЦНС человека и животных. У людей нарушается функция ЦНС, наступают изменения личности, расстройства движений. Симптомы болезни обычно продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет, заканчиваясь летально. Иммунитет не формируется. Прионные болезни относятся к конформационным болезням, которые развиваются в результате неправильного сворачивания (нарушения правильной конформации) клеточного белка, необходимого для нормального функционирования организма.

Свойства прионов. PrP^c (cellular prion protein) — клеточная нормальная изоформа прионного белка с молекулярной массой 33— 35 кД, детерминирована геном прионного белка (прионный ген — PrNP находится на 20-й хромосоме человека). PrP^{sc} (scrapie prion protein — от названия прионной болезни овец: скрепи — scrapie) и др., например PrP^{cjd} (при болезни Крейтцфельда—Якоба), — патологические измененные посттрансляционными модификациями изоформы прионного белка.

Пролиферация патологических прионов. Превращение PrP^c в измененные формы (PrP^{sc} и др.) происходит при нарушении кинетически контролируемого равновесия между ними.

Куру — прионная болезнь, ранее распространенная среди папуасов (в переводе означает дрожание или дрожь) в восточной части острова Новая Гвинея. Инфекционные свойства болезни доказал К. Гайдушек. Возбудитель передается пищевым путем в результате ритуального каннибализма — поедания недостаточно термически обработанного, инфицированного прионами мозга погибших сородичей.

Скрепи (от англ. scarp — скрести) — прионная болезнь овец и коз (чесотка), протекающая с поражением ЦНС, прогрессирующим нарушением движений, сильным кожным зудом (чесоткой) и (аканчивающаяся гибелью животного).

Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота — прионная болезнь крупного рогатого скота, характеризующаяся поражением ЦНС, нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного.

Лабораторная диагностика. При диагностике отмечают губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутствие инфильтратов воспаления. Мозг окрашивают на амилоид. В цереброспинальной жидкости выявляют

белковые маркеры прионных мозговых нарушений (с помощью ИФА, иммуноблоттинга с моноклональными антителами). Проводят генетический анализ прионного гена, ПЦР. **Вирус иммунодефицита человека**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает ВИЧинфекцию, заканчивающуюся синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). СПИД характеризуется тяжелым поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфностью клинических симптомов, абсолютной летальностью, быстрым эпидемическим распространением. Типичный антропоноз. ВИЧ — лимфотропный вирус, относится к семейству Retroviridae, роду Lentivirus. Выделяют два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по структурным и антигенным характеристикам. ВИЧ-1 был открыт в 1983 г. одновременно французским ученым Л. Монтанье и американским ученым Р. Галло. ВИЧ-2 был обнаружен в 1985 г. в Западной Африке. Основные способы передачи ВИЧ-инфекции характерны для всех парентеральных инфекций и включают гетеро- и гомосексуальные контакты, переливание крови и крове продуктов, внутривенное употребление наркотиков, пересадка органов и тканей, вертикальная передача (от матери к ребенку во время беременности, родов, кормления грудью), профессиональные заражения (укол или порез инфицированными медицинскими инструментами).

Морфология и антигенная структура. Вирусная частица имеет сферическую форму, диаметр около 100 нм. Вирус имеет липидную оболочку, состоящую из двойного слоя липидов, пронизанную гликопротеиновыми шипами. Липидная оболочка происходит из плазматической мембраны клетки, в которой реплицируется вирус, а гликопротеиновые шипы представлены вирусными белками gp120 и gp41, которые имеют общий предшественник gp160. При этом гликопротеин gp120 располагается на поверхности оболочки вируса, гликопротеин gp41 — внутри ее. Сердцевина вируса состоит из капсидных белков p24, матриксных белков р6 и р7 и протеазы. Геном ВИЧ представлен двумя нитями РНК (7900—9800 п.н.) и состоит из 3 основных структурных генов (gag, pol, env) и 7 регуляторных и функциональных генов (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx). Для процесса репродукции вирус имеет обратную транскриптазу (ревертазу). Полный жизненный цикл вируса реализуется за 1—2 сут, причем за это время формируется более 1 млрд вирусных частиц. ВИЧ инфицирует клетки, несущие на своей поверхности CD4- рецептор и хемокиновые рецепторы CCR5 CXCR4: Th (helper)-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки, клетки островков Лангерганса, клетки микроглии мозга. Взаимодействие с CD4 и

корцепторами приводит к конформационным изменениям в оболочке вируса, активируя gp41 (фактора слияния), запуская слияние мембран. В результате взаимодействия с ВИЧ гибнут: Th-лимфоциты, клетки нейроглии мозга (астроциты). В-лимфоциты подвержены неспецифической поликлональной активации.

Изменчивость ВИЧ. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относятся к ретровирусам С-типа. Репликация этих вирусов подвержена ошибкам на стадии обратной транскрипции и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций. Из-за высокой скорости репликации вируса возникает большое количество мутаций, что приводит к тому, что у одного больного накапливается множество близких вариантов вируса, называемых квазивидами. Изменчивость ВИЧ в сотни и тысячи раз превосходит изменчивость вируса гриппа. В настоящее время ВИЧ-1 делят на три группы: М, N и О. Большинство изолятов относится к группе М, в которой выделяют 10 подтипов: А, В, С, D, F-1, F-2, G, H, I, K.

Микробиологическая диагностика. Основанием для диагноза ВИЧ-инфекции служит обнаружение ВИЧ-специфических антител в сыворотке крови, которые имеются у всех ВИЧ-инфицированных. Для этого используют метод ИФА. В случае положительного результата используют повторный ИФА-тест и подтверждающий тест с применением иммуноблоттинга. В ранние сроки заболевания в сыворотке крови методом ИФА можно определить вирусный белок р24. Разработан метод ПЦР для определения вирусного генома.

Лечение. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используют 4 группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы и ингибиторы слияния вирусной и клеточной мембран. Проходят испытания ингибиторы интегразы, блокаторы корцептторов и ингибиторы прикрепления. Специфическая профилактика не разработана.

Онкогенные вирусы

В настоящее время установлена связь вирусной инфекции и последующей трансформации клетки для вирусов, входящих в следующие семейства:
— РНК-содержащие: семейство Retroviridae, вирус гепатита С;
— ДНК-содержащие: семейства Papillomaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae 12,18,31, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Poxviridae.

РНК-содержащие онкогенные вирусы Семейство Retroviridae включает 7

родов, из которых 5 родов (a — e retrovirus) составляют группу онковирусов. Онковирусы являются сложноорганизованными вирусами. Вирионы построены из сердцевин (диаметр 70—80 нм), окруженной липопротеиновой оболочкой с шипами. Размеры и формы шипов, а также локализация сердцевин служат основой для подразделения вирусов на 4 морфологических типа (A, B, C, D), а также вирус бычьего лейкоза. Большинство онкогенных вирусов относится к типу C, который распространен среди рыб, пресмыкающихся, птиц, млекопитающих, включая человека. К типу B относятся вирусы, вызывающие рак молочной железы у мышей, а некоторые онковирусы обезьян принадлежат к типу D. Капсид онковирусов построен по кубическому типу симметрии. В него заключены нуклеопротеин и фермент ревертаза (обратная транскриптаза). От наличия этого фермента, осуществляющего обратную (лат. retro — обратный) транскрипцию, произошло название семейства. Ревертаза обладает способностью транскрибировать ДНК на матрице как РНК, так и ДНК, а также нуклеазной активностью.

Культивирование вирусов. Не культивируются в куриных эмбрионах, культивируются в культурах клеток и в организме чувствительных животных.

Репродукция вирусов. В клетку проникают путем эндоцитоза. После освобождения из вакуоли нуклеокапсида начинает функционировать ревертаза. Существуют две большие группы онковирусов: эндогенные и экзогенные. Эндогенные онковирусы являются составными элементами генома всех органов и тканей организма человека и животных и передаются потомству от одного поколения к другому, т.е. вертикально, подобно обычным клеточным генам. Эндогенные онковирусы не являются онкогенными для представителей того вида животных, в клетках которого они находятся в виде постоянного генетического элемента. Экзогенные онковирусы распространяются горизонтально от одной особи к другой в форме вирионов.

Механизм онкогенеза, вызываемого онковирусами, связан с функционированием онко-генов, которые имеются в геноме всех клеток человека и животных. В нормальных здоровых тканях этот онко-ген находится в неактивном состоянии, в так называемой форме протоонкогена. В настоящее время известно более 20 онкогенов, функционирование которых приводит к трансформации клетки. Например, src-ген связан с развитием саркомы Рауса у кур, ras-ген опосредует развитие саркомы у крыс. Последовательность одного и того же протоонкогена может определять трансформирующую активность онковирусов разных животных. Активация протоонкогена может быть результатом увеличения транскрипционной активности вследствие действия трансаактиватора, расположенного на LTR генома провируса, а также результатом перестройки генетического

материала как следствие включения провируса в геном клетки. развитие опухолей у животных, и только 2 вида выбывают опухоли у человека: HTLV-1, HTLV-2

Вирусы Т-клеточного лейкоза человека

К семейству Retroviridae, роду Deltareivirus относятся вирусы, поражающие CD4 Т-лимфоциты, для которых доказана этиологическая роль в развитии опухолевого процесса у людей: HTLV-1, HTLV-2. Вирус HTLV-1 (human T-lymphotropic virus) является возбудителем Т-клеточного лимфобластоза взрослых.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы Для многих онкогенных ДНК-содержащих вирусов механизмы вызываемого ими онкогенеза схожи. Это связано с тем, что большинство таких вирусов вызывают трансформацию непермиссивных клеток, т.е. тех клеток, в которых они не реплицируются с формированием нового поколения вирионов. В механизм онкогенеза, вызываемого ДНК-содержащими вирусами, также вовлечены клеточные белки, являющиеся продуктами опухолюсупрессирующих генов: p53 и Rb. Белок p53 является супрессором опухолевого роста. Он представляет собой фосфопротеин, синтез которого усиливает в ответ на поврежденную ДНК. p53 активирует транскрипцию белка (WAF1), который, в свою очередь, связывает и инактивирует два важных ингибитора, усиливающих клеточное деление. Результатом деятельности белка p53 является ограничение деления клеток. Если же происходит репарация поврежденной ДНК, уровень p53 падает и клеточное деление восстанавливается.

Семейство Papillomaviridae включает в себя вирусы папилломы человека, кроликов, коров, собак. Папилломавирусы являются просто организованными вирусами. Вирион состоит из капсида, построенного по кубическому типу симметрии, диаметром 55 нм, в который заключена двухцепочечная ДНК кольцевой формы. Геном включает 8 ранних Е-генов (от англ. early) и 2 поздних гена, детерминирующих синтез капсидных белков. Насчитывается более 1000 типов ВПЧ, большинство из которых вызывают образование доброкачественных бородавок, папиллом и кондилом в области половых органов, ануса, на слизистых оболочках дыхательных путей, пищеварительного тракта и коже. В клетках этих образований ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плазмидной формы кольцевой двухцепочечной ДНК. В раковых клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков ранних генов Е6 и Е7, которые инактивируют супрессирующие опухолевый

рост белки p53 и Rb. Определенные типы ВПЧ, в частности типы 2, 5, 8, способны вызвать рак кожи, злокачественные опухоли в полости рта, горла и гортани. Типы 16 и 18 ВОЗ в 1996 г. признала основными возбудителями рака шейки матки. Передача этих вирусов осуществляется половым путем.

Семейство Polyomaviridae (от лат. poly — много, oma — опухоль), а также вакуолизирующий вирус обезьян SV-40 различаются между собой по антигенным свойствам. Полиомавирусы и вирус SV-40 имеют одинаковый механизм онкогенеза. SV-40 вызывает также развитие опухолей у хомячков, крыс и обезьян-мартышек. Вирус SV-40 не обладает онкогенным эффектом в отношении человека. Об этом свидетельствуют наблюдения за десятками миллионов лиц, которым в детстве (в первые годы массовых прививок против полиомиелита) был введен этот вирус, так как им были контаминированы культуры клеток почки макаки-резуса, на которых получали вакцину.

Семейство Adenoviridae. Некоторые аденовирусы человека, особенно серотипы 12, 18 и 31, индуцируют саркомы у новорожденных хомячков и трансформируют культуры клеток грызунов. Механизм онкогенеза аналогичен таковому у полиовирусов, за исключением того факта, что в перmissive клетках не вся ДНК вируса, а только 10% генома интегрируется в ДНК-клетки, экспрессируя при этом Т-антиген. Данные о способности аденовирусов вызывать онкогенез у человека отсутствуют. ВГВ вызывает развитие первичного рака печени.

Семейство Herpesviridae. Различные представители семейства вызывают лимфомы у обезьян, карциному почки лягушки (болезнь Люке), нейролимфому у цыплят (болезнь Марек). Онкогенез у человека связан с вирусами герпеса человека типов 6 и 8 (ВГЧ-6 и ВГЧ-8) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). С ВЭБ связывают лимфому Беркитта — опухоль верхней челюсти, встречающаяся у детей и юношей в странах Африки, и карциному носоглотки, которая в основном поражает мужчин в некоторых районах Китая.