A hand holding a black pen over a document, with a microscope in the foreground. The background is blurred, showing a person's arm and a wall.

Родина ретровірусів. Вірус імунодефіциту людини. Онкогенні віруси.

ВНМУ ім. М.І.Пирогова
Кафедра мікробіології

Вірус СНІДу

- Таксономія:

- Родина ретровірусів
- Рід лентівірус
- Вид вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)

- Будова віріону

складний, діаметр 90-120 нм

Капсид (форма усіченого конусу) містить
двохнитковий (+)РНК-геном (диплоїдний!)
і ферменти вірусу – зворотню
транскриптазу (p51) і інтегразу (p32)

Будова вірусу СНІДу

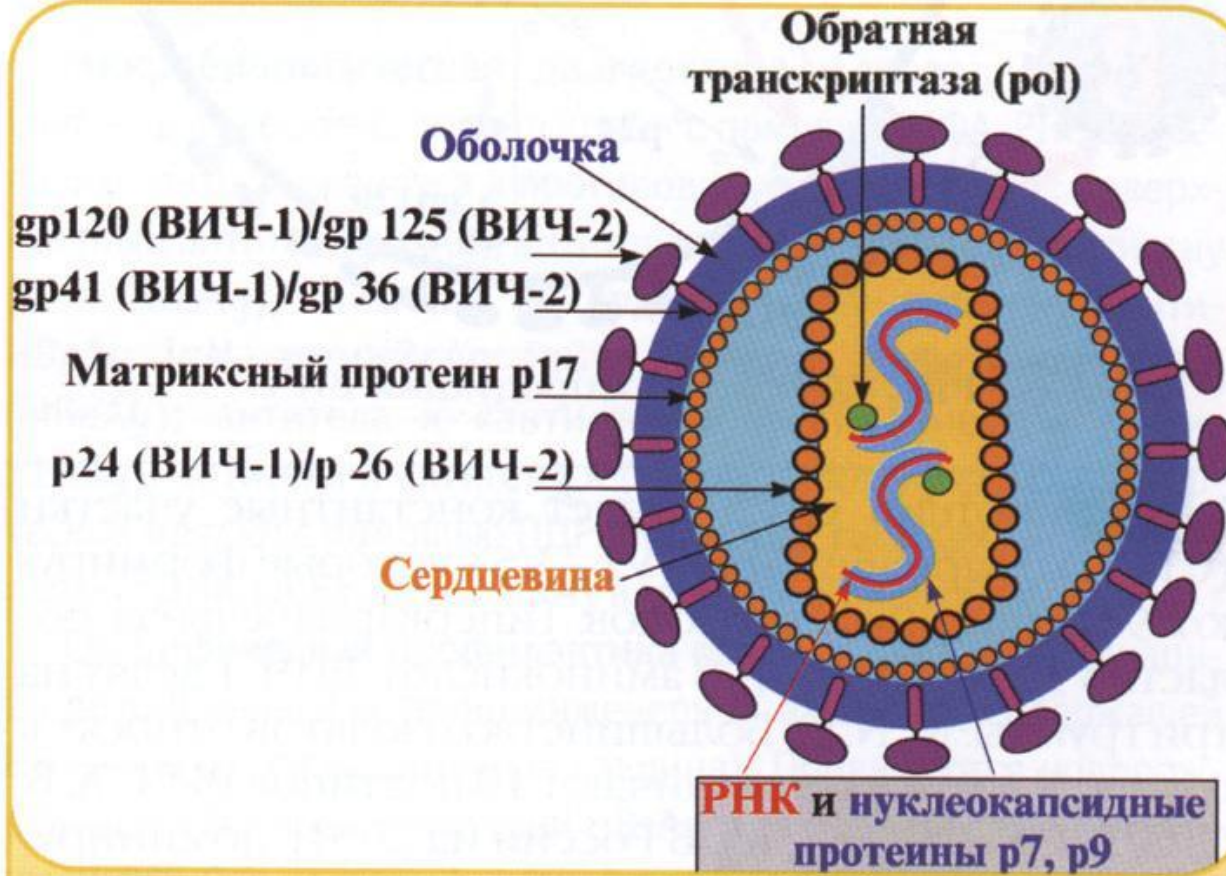


Рис. 4.64. Схема строения вируса иммунодефицита человека

Антигенна структура

Розрізняють 2 антигенних варіанти:

ВІЛ-1 (поширений у всьому світі);

ВІЛ-2 (поширений переважно у країнах Африки)

Поверхневі антигени (типоспецифічні) - глікопротеїни суперкапсиду

ВІЛ -1 : гр 41, гр 120

ВІЛ-2 : гр 36, гр 125

Антигенна структура

Внутрішні антигени:

- 1. Структурні білки капсиду (типоспецифічні Аг)** : матриксний білок - p17, капсидний білок - p 24 (ВІЛ-1) або p26 (ВІЛ-2), зв'язувальні білки – p9 і p7;
- 2. Ферменти вірусу:** протеаза – p11, інтеграза – p32, зворотня транскриптаза (ревертаза) – p51

Особливості репродукції ВІЛ

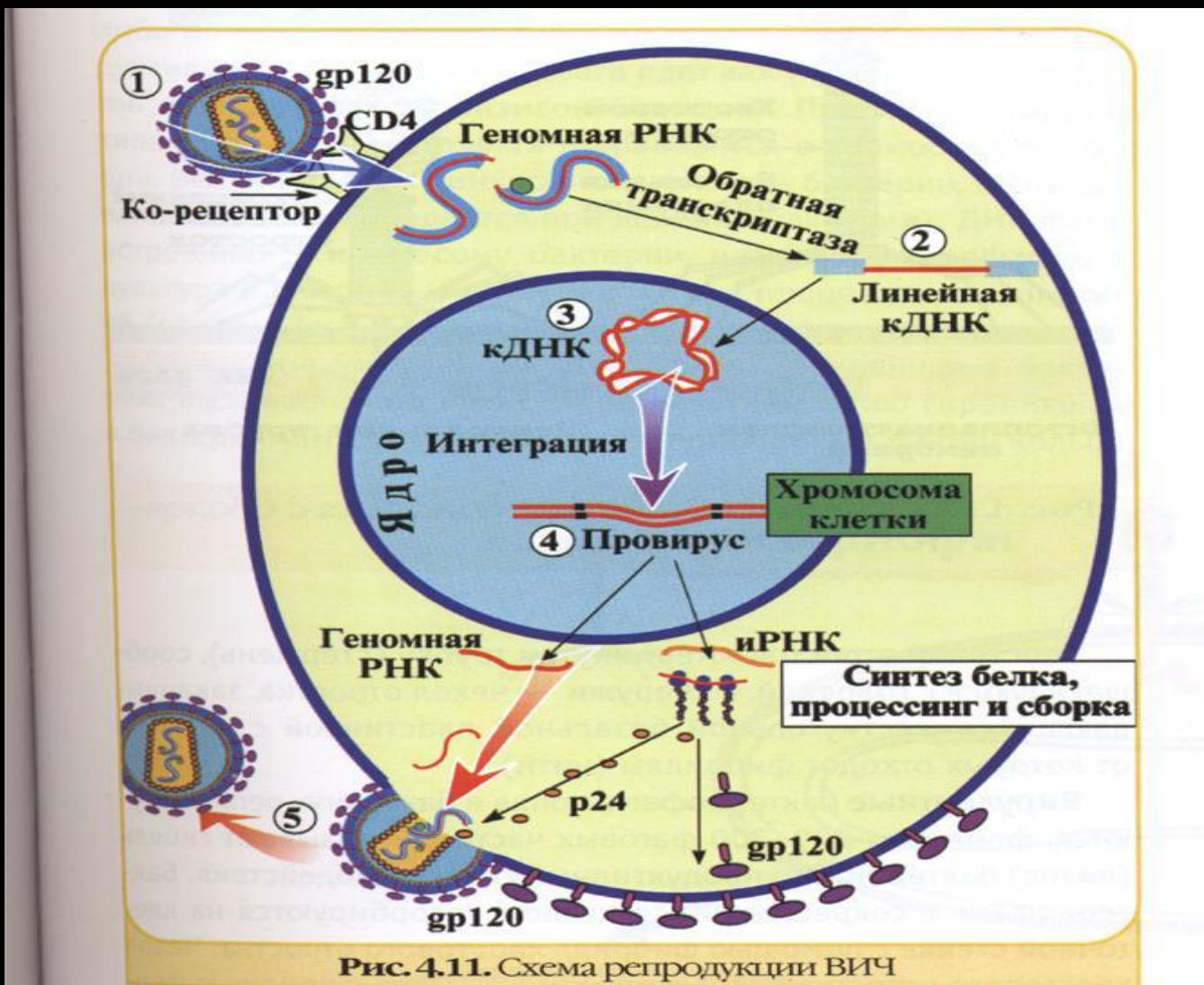
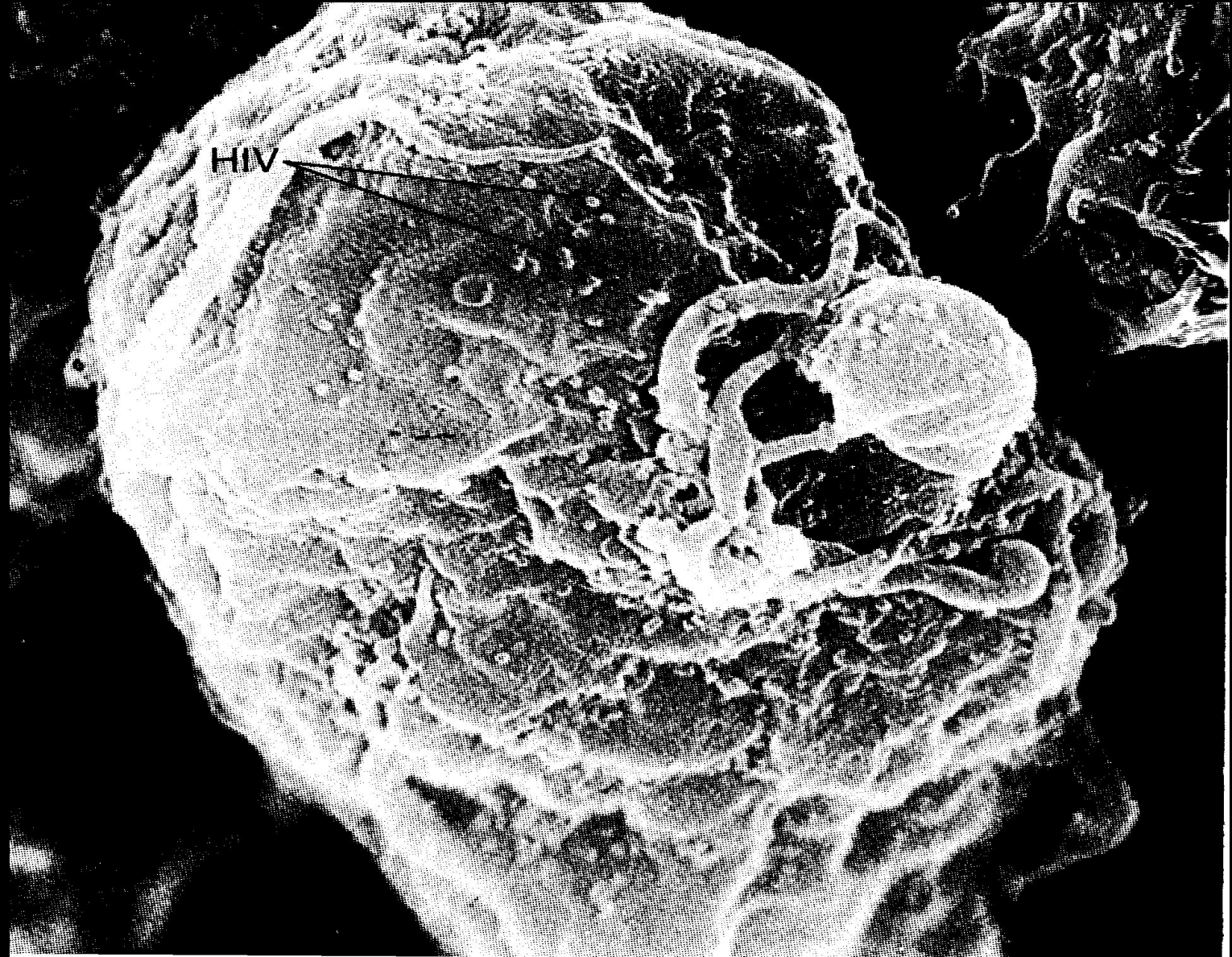


Рис. 4.11. Схема репродукции ВИЧ

ВИЧ с плазмалеммой клетки в цитоплазме освобождаются

Брунькування ВІЛ



Резистентність

- **Чутливий до дії:**
 - перекису водню
 - концентрованих кислот та лугів
 - етилового спирту
 - ефіру
 - ацетону
 - глютаральдегіду
 - високої температури (56⁰С-30хв.)

Резистентність

- **Стійкий до дії:**
низьких температур
іонізуючої радіації
УФ випромінювання
- **Зберігається при кімнатній температурі 15 діб**

Культивування

- **Перещеплювані культури лейкозних Т-хелперів**
- **Моношарові культури астроцитів**
- **Первинні культури Т-хелперів, стимульованих ІЛ-2**

Епідеміологія

- **Джерело інфекції** - хвора людина вірусоносієм (ВІЛ-інфікований)
- Вірус міститься в усіх біологічних секретах людини, найбільша кількість його виявляється **в крові, спермі, вагінальному секреті, грудному молоці**
- **Механізм зараження** - перкутанний
- **Шляхи зараження:**
статевий, парентеральний, ін'єкційний, трансплацентарний, трансплантаційний, трансфузійний

Патогенез

- Після потрапляння в кров вірус вражає всі клітини, що несуть на мембранах рецептори CD 4: Т-хелпери, макрофаги, моноцити, дендритні клітини лімфатичних вузлів, астроцити, олігодендроцити головного мозку, клітини Лангерганса
- **Типи взаємодії з чутливими клітинами:**
 - Інтегративний (в неактивованих клітинах)
 - Продуктивний (в клітинах, активованих цитокінами)

- За тропізмом до різних клітин розрізняють **2 штами вірусу**:
 1. **X4** – інфікує активовані Т-лімфоцити, які мають на своїй поверхні рецептор CXCR4 до хемокінів
 2. **R5** – інфікує макрофаги і не активовані Т-хелпери, які несуть на своїй поверхні хемокіновий рецептор CCR5
- Віруси з подвійним тропізмом - **R5X4**
- Внаслідок високої мінливості в організмі хворого вірус може утворювати “квазівиди”

Патогенез

Виділяють 3 стадії патогенезу:

1. Рання вірусологічна:

1. серонегативний період (до 45 діб);
2. період сероконверсії (поява захисних антитіл до поверхневих АГ)

2. Безсимптомна стадія

триває від 2-3 до 8-10 років; вірус повільно розмножується, більшість вірусів знаходяться в інтегрованому стані

Патогенез

3. Стадія імунодепресії (СНІД)

Активація репродукції вірусу, вірусемія, виражене пригнічення імунітету за рахунок загибелі Т-хелперів, приєднання опортуністичних інфекцій, поява пухлин (саркома Капоші)

Причини імунодепресії

- **Імунодепресія виникає внаслідок:**
 1. **Загибелі великої кількості Т-хелперів**
 1. **Утворення синцитіїв, що складаються з інфікованих і неінфікованих Т-хелперів за рахунок експресії на інфікованих клітинах gp41 (gp36),- білок злиття**

Причини імунодепресії

3. Циркуляції великої кількості gp120, який зв'язується з CD4 здорових Т-хелперів, в результаті чого вони стають неспроможними розпізнавати презентовані антигени
4. Індукція апоптозу здорових Т-хелперів вірусними білками
5. Висока швидкість репродукції ВІЛ (1000 віріонів у 1 хв.)

ВІЛ-асоційовані захворювання

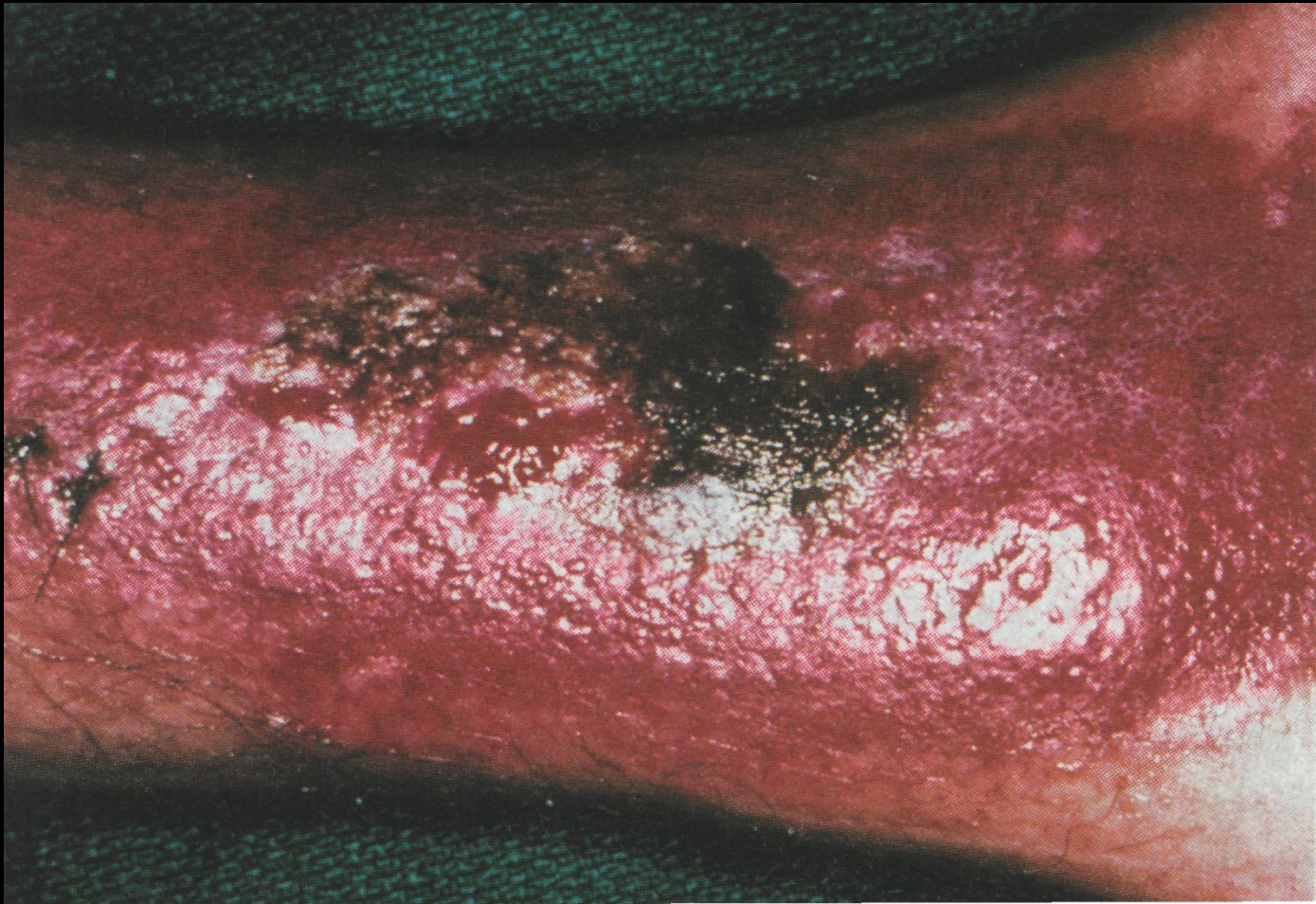
- **Бактеріальні інфекції**

сальмонельози, шигельози, мікобактеріози і туберкульоз, стафілококові і стрептококові інфекції та ін.

- **Генералізовані вірусні інфекції**

герпетичні, цитомегаловірусні, ВЕБ, саркома Капоші та ін.

Саркома Капоші



ВІЛ-асоційовані захворювання

- **Грибкові інфекції**

генералізовані кандидози, нокардіоз, криптококовий менінгіт, гістоплазмоз

- **Протозойні інфекції**

пневмоцистоз, токсоплазмоз, лямбліоз, амебна дизентерія

Імунітет

- Розвивається **імунодепресія**
- Клітинні і гуморальні фактори захисту **неспроможні елімінувати вірус** з організму за наступних причин:
 1. Зберігання вірусу в клітинах, недоступних для цитотоксичних Т-лімфоцитів (клітини нейроглії)
 2. Зберігання вірусу в резервуарах (дендритні клітини) без активної реплікації
 3. Активація апоптозу Т-кіллерів

Лабораторна діагностика

- **Матеріал для дослідження:** сироватка крові

- **Серологічний метод**

Діагностика здійснюється в 2 етапи:

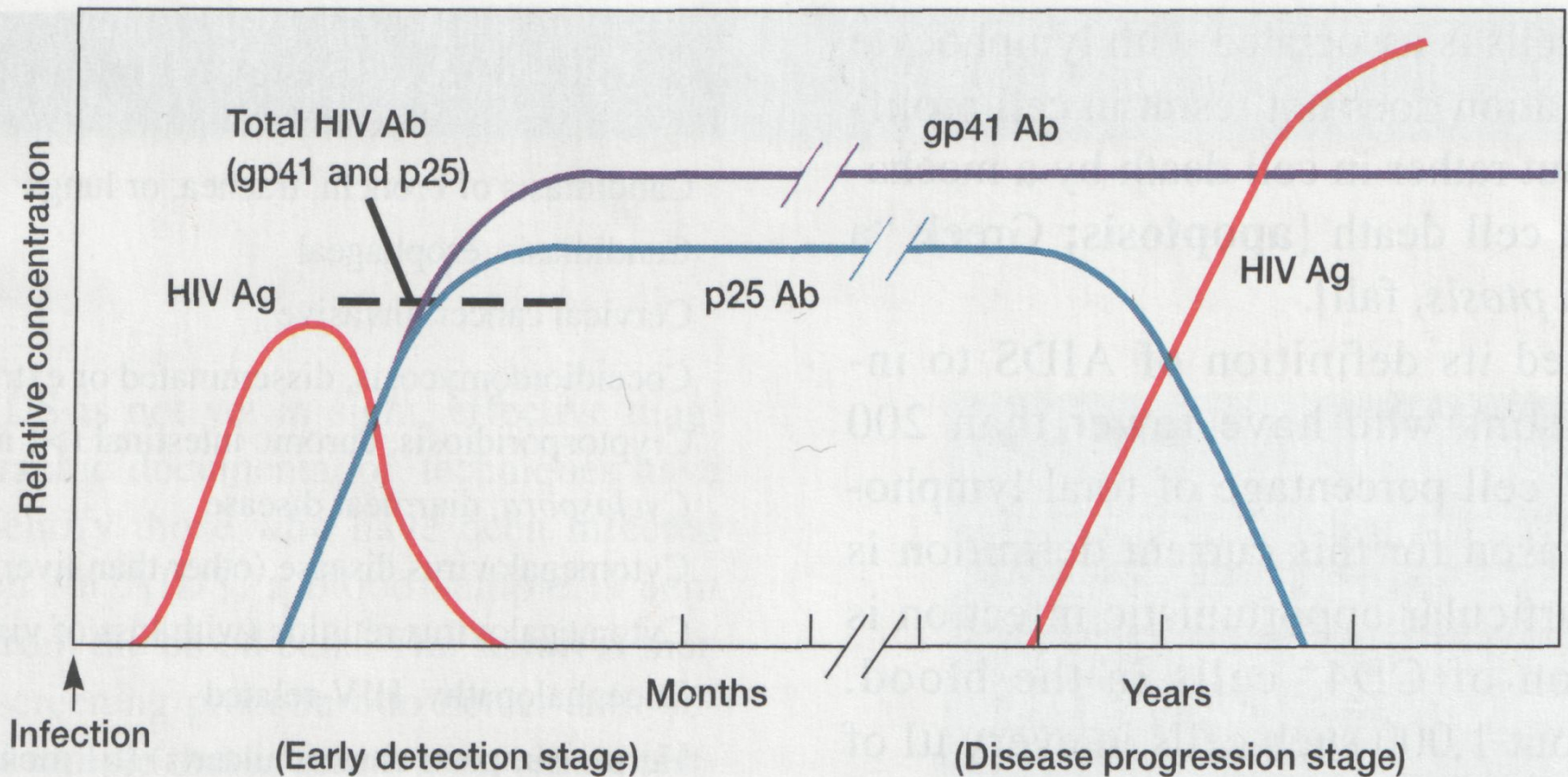
1) ІФА – метод скринінгового обстеження для **попередньої серодіагностики** ВІЛ;

виявляють антитіла (анти- gr 120 і анти-gr 41) до поверхневих АГ вірусу

2) Імуноблотінг або вестернблот – метод для **підтвердження діагнозу** ВІЛ-інфекція;

застосовують для виявлення антитіл до внутрішніх АГ вірусу методом імуноелектрофорезу

Динаміка виявлення антигенів ВІЛ і антитіл до поверхневих глікопротеїнів в різні періоди захворювання



Лабораторна діагностика

- **Матеріал для дослідження:** кров
- **Вірусологічний метод** (у серонегативний період)
- **Проводять тільки в спеціалізованих лабораторіях!**
 - культивування в культурах клітин (викликає утворення синцитію)
- **Молекулярно-генетичний метод - ПЛР**
(висока чутливість: дозволяє виявити 1 молекулу вірусної НК в 10 мл крові)

Профілактика

- **Неспецифічна:**

- раннє виявлення, ізоляція і санація джерела інфекції

- розрив механізмів і шляхів передачі інфекції

- **Специфічна**

- недосконала через високу мінливість вірусу

- розробляються живі атенуйовані, інактивовані, генно-інженерні векторні, хімічні та антиідіотипові вакцини

Лікування ВІЛ-інфекції

- **Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази**
 - **Аналоги тимідину** – зидовудин, азидотимидин, віро- Z , зідовін, ретровір, ставудін (віростав, зеріт, ставір)
 - **Аналоги аденіну** – диданозин (відекс, вірозин)
 - **Аналоги цитідину** – ламівудин (зеффікс, ладивін, віролам, ламівір, епівір)
 - **Аналоги гуаніну** – абакавір
 - **Комплексні препарати** (зидовудин + ламівудин) – вірокомб, дуовір, комбівір

Лікування ВІЛ-інфекції

- **Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази**

Невірапін (вірамун, невімун)

іфавіренц (стокрин, ефервен)

- **Інгібітори протеази:**

саквінавір (фортоваза)

індінавір (криксиван)

ритиновір (норвір)

нелфінавір (вірасепт)

Лікування ВІЛ-інфекції

- Інгібітор інтегрази - **зинтенавір**
- Блокатори вірусних рецепторів –
зинтевір,
тубазид
- **α -інтерферони**

Вірусний канцерогенез

- **Вірусний онкогенез** – це тип вірусної персистенції, який призводить до пухлинної трансформації клітини
- **Типи онкогенних вірусів:**
 1. **Onс(+)** – віруси, що містять онкогени клітини-хазяїна в складі власного геному і здатні інтегрувати останні в геном інфікованої клітини
 2. **Onс(-)** – віруси, які не мають онкогенів у власному складі, але володіють здатністю активувати протоонкогени (гени росту і розмноження) клітини

Класифікація онкогенних вірусів

- Родина ретровірусів (як правило, онс (+)-віруси)

Рід альфаретровірус

вірус лейкозу у птахів і тварин

Рід бетаретровірус

вірус лейкозу у птахів і тварин

Рід гаммаретровірус

вірус Т-клітинної лейкемії 1 типу

Рід дельтаретровірус

вірус Т-клітинної лейкемії 2 типу

Рід лентівірус

вірус СНІДу

Класифікація онкогенних вірусів

- Родина поліомавірусів

Рід поліомавірус

вірус багатоосередкової
лейкоенцефалопатії

- Родина папіломавірусів

Рід папіломавірус

вірус доброякісної папіломи різної
локалізації

Папіломи



Віруси подвійної дії (onc(-))

- Родина аденовірусів

 - Рід мастаденовірус

 - уражає ВДШ, ШКТ у дітей, кон'юнктиву

- Родина поксвірусів

 - Рід парапоксвірус

 - викликають контагіозний пустульозний дерматит

 - Рід молюсціпоксвірус

 - викликають контагіозний молюск

Віруси подвійної дії

- Родина герпесвірусів

Підродина альфа-, бета-, гаммавірусів

викликають ураження слизових оболонок, шкіри, лейкоцитів, лімфоцитів

- Родина гепаднавірусів

Рід ортогепаднавірус

вірус гепатиту В (викликає карциному печінки)

Вірусо-генетична теорія О. Зільбера

- Пухлини викликаються вірусами, що містять онкогени
- Онкогенна дія вірусів супроводжується зміною всіх властивостей клітини
- Онковіруси поділяють на “onc+” та “onc-”
- Онковіруси передаються усіма шляхами, характерними для інфекційних вірусів
- Онковіруси наділені рецепторною специфічністю по відношенню до клітин-хазяїв
- Клітини інфіковані онковірусами набувають здатності до необмеженого розмноження

Вірусний канцерогенез

- Універсальні механізми вірусного онкогенезу:
 1. **Реактивація** вірусними промоторами в нормі заблокованих клітинних генів росту і розмноження (**протоонкогенів**)
 2. **Метаболічне активування протоонкогенів** вірусними білками шляхом метилування або фосфорилування останніх

Вірусний канцерогенез

3. **Блокада клітинних генів диференціювання і апоптозу** (мутаційне або метаболічне)
4. **Активація факторів росту клітини**, підвищення кількості рецепторів до факторів росту на інфікованій клітині
5. Вбудовування в геном клітини **вірусних онкогенів** з їх подальшою активацією

Онковіруси (ретровіруси)

- Представлені вірусами Т-клітинного лейкозу людини I і II типу
- Будова віріону
 - складний
 - 90-120 нм
 - двохнитковий (+)РНК-геном
- Антигенна будова
 - розрізняють багато антигенних варіантів
 - поверхневі білки капсиду
 - внутрішні білки

Резистентність

- **Чутливий до дії:**
нагрівання
детергентів
жиророзчинників
- **Стійкий до дії:**
низьких температур
іонізуючої радіації
УФ випромінювання

Культивування

- Залежно від роду вірусу культивуються в Т-лімфоцитах або в В-лімфоцитах

Епідеміологія і патогенез

- Джерелом інфекції є хвора людина вірусоносієм (ВІЛ-інфікований)

Шляхи зараження статевий, парентеральний, трансплацентарний, трансплантаційний, контактний, ентеральний

Вірус вражає всі клітини, що несуть на мембранах специфічні до них рецептори

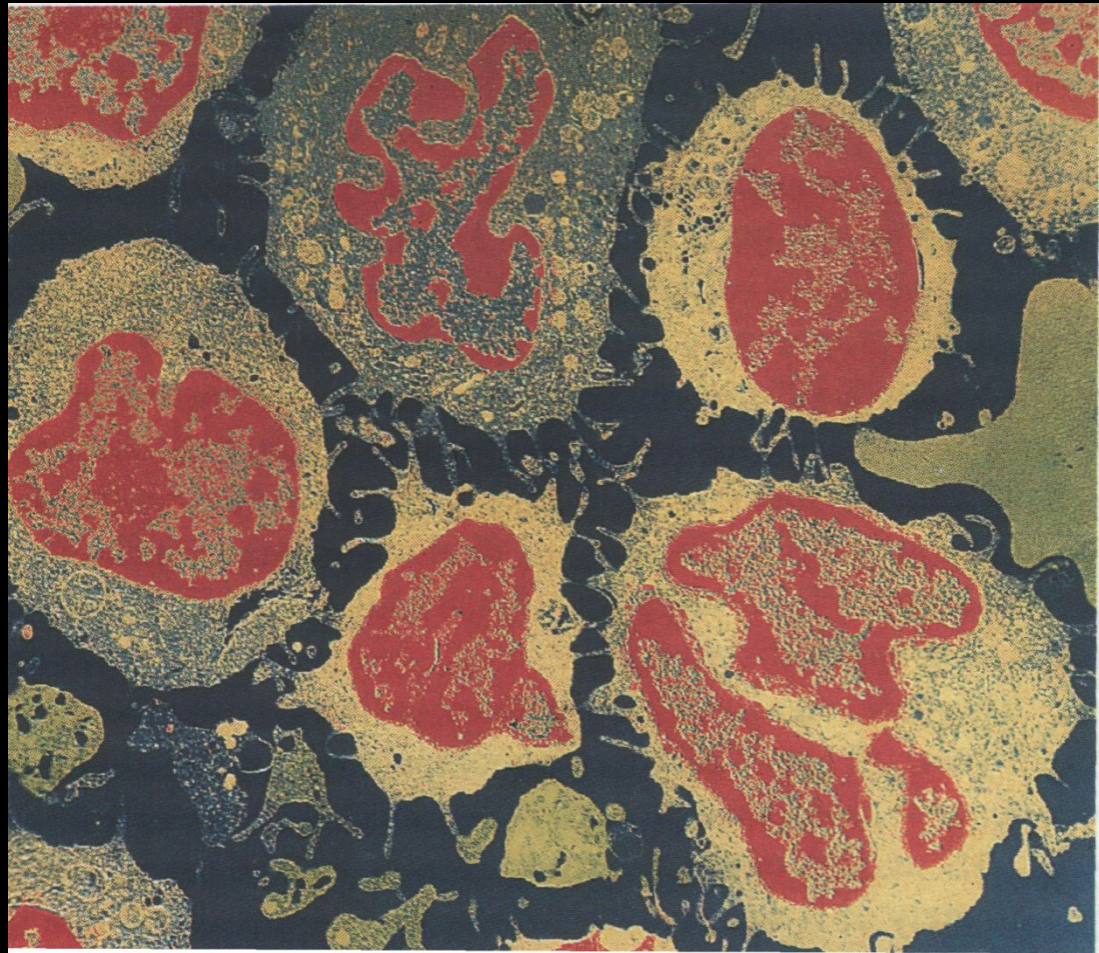
Імунітет

- Віруси мають імуносупресивну дію
- Імунітет забезпечується:
 - системою інтерферонів
 - клітинними неспецифічними факторами захисту (NK- клітини)
 - клітинними специфічними факторами захисту (Т-кілери)
 - гуморальними специфічними факторами захисту (IgG)

Лабораторна діагностика

- **Матеріал для дослідження:** біоптат пухлин, кров, сироватка крові
- **Вірусологічний метод**
культивування в культурах клітин
(застосовується рідко, в В-лімфоцитах викликає утворення синцитію, в Т-лімфоцитів – волосоподібні паростки)
- **Серологічний метод:** ІФА
- **Молекулярно-генетичний метод (ПЛР)**

Утворення волосиноподібних паростків в культурі Т-лімфоцитів



Профілактика і лікування

- **Неспецифічна:**

розрив механізмів і шляхів передачі інфекції

- **Специфічна - не розроблена**

Показане використання:

інтерферонів
цитостатиків