

История вирусологии

Дженнер Э. — предложил впервые вакцину против оспы
(1796 г.)

Пастер Л. — предложил антирабическую
вакцину (1885 г.)

Первые пастеровские станции по прививанию против бешенства открыты И.И. Мечниковым и Н.Ф. Гамалеей в г. Одессе и Перми.

Ивановский Д.И. – впервые доказал существование вирусов
(1892 г.) на примере мозаичной болезни табака.

Показал, что вирусы проходят через
бактериальные фильтры и не способны
расти на искусственных питательных
средах.

В первой половине XX века сформировалась самостоятельная наука -
вирусология

Зильбер П.А. – открыли существование вируса клещевого

Чумаков В.С. энцефалита, выявили его переносчиков –
(1937 г.) иксодовых клещей и разработали методы
лабораторной диагностики, профилактики и
лечения. Изучили вирусные геморрагические
лихорадки и разработали препараты для их
диагностики, лечения и профилактики.

Эндерс Д. – открыли возможность культивирования вирусов в
Уэллер Т. культуре клеток.

Роббинс Ф.

(1952 г.)

Солк Д. – разработали живую и убитую вакцины
Сейбин А. против полиомиелита

Чумаков М.П.

Сморodinцев А.А.

(1959 г.)

Эндерс Д. – разработали живую коревую вакцину.

Сморodinцев А.А.

(1963 г.)

Львов В. – ввел понятие «вирион», сформулировал основной принцип:
в геноме могут содержать либо ДНК , либо РНК, тогда
как организмы имеют оба типа нуклеиновых кислот;

(1962 г.) критерии отличия вирусов от других организмов

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСОВ

(царство Virae)

- чрезвычайно малы по размеру;
- не имеют клеточного строения;
- содержат один тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК);
- не имеют белок- и АТФ-синтезирующей системы;
- облигатные внутриклеточные паразиты;
- существуют в **двух качественно разных формах**
 - а) внеклеточная (**вирион**),
 - б) внутриклеточная (**вирус**);

- не способны к самостоятельному делению;
- характерен **дизъюнктивный (разобщенный) способ размножения** (в клетке отдельно синтезируются нуклеиновые кислоты и белки, а затем происходит их сборка);
- для своей репродукции используют рибосомы клетки хозяина;
- способны к **размножению только в живых клетках**;
- поражают **все живые организмы** (бактерии, грибы, растения, животных и человека);
- могут существовать в виде **плазмид** (вне- хромосомных факторов наследственности).

СТРУКТУРА ВИРИОНА

1. **Геном** (ДНК или РНК) – способен включаться в состав клетки в виде **провируса** (генетический паразит клетки)
2. **Капсид** – это белковая капсула, состоящая из определенного числа повторяющихся субъединиц (капсомеров), число которых строго специфично для каждого вида вирусов (функция – защитная, адгезивная, антигенная, иммуногенная)

Капсомеры скомплектованы по двум основным типам симметрии:

- а) кубической (икосаэдральной)
- б) спиральной

Капсид и вирусный геном составляют **нуклеокапсид (сердцевину вируса)**.

3. **Оболочка вируса (суперкапсид или пеплос)** – состоит из липидов и специфических вирусных белков; имеется у **сложноорганизованных вирусов** (функция – защитная, адгезивная, антигенная и иммуногенная).

4. **Вирусные белки:**

- а) **структурные** – входят в состав вирусного капсида, обладают антигенными свойствами и выполняют защитную и «адресную» функции.
- б) **неструктурные (функциональные)** – это ферменты, участвующие в процессе репродукции вирусов и в проникновении вирусной нуклеиновой кислоты в клетку хозяина и выходе образующейся АТФ (нейраминидаза, протеазы, полимеразы, эндонуклеазы, лигазы).

ФОРМА ВИРИОНА

- Палочковидная (вирус табачной мозаики),
- Пулевидная (вирус бешенства),
- Сферическая (вирус полиомиелита, ВИЧ),
- Нитевидная (филовirusы),
- Сперматозоидная (бактериофаги)

РАЗМЕРЫ ВИРИОНА

- Мелкие (вирус полиомиелита),
- Крупные (вирус натуральной оспы),
- Средние (большинство вирусов)

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВИРУСОВ:

- тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), ее структура (количество нитей),
- наличие внешней оболочки,
- размер и морфология вириона, тип симметрии, число капсомеров,
- антигенные свойства,
- патогенность, в том числе патологические изменения в клетках и образование внутриклеточных включений,
- способ передачи,
- круг восприимчивых хозяев,
- резистентность к температуре , рН, детергентам и пр.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ:

1. ДНК-содержащие вирусы:

- а) ДНК-однонитевая (Plasmoviridae, фаги микоплазм и пр.)
- б) ДНК – двунитевая (Papoviridae,
Adenoviridae,
Hepadnaviridae,
Herpesviridae,
Poxviridae и пр.)

2. РНК-содержащие вирусы:

- а) РНК-однонитевая (Picornaviridae,
Togaviridae,
Coronaviridae,
Paramyxoviridae,
Rhabdoviridae,
Orthomyxoviridae,
Arenaviridae и пр.)
- б) РНК-двунитевая (Reoviridae и пр.)

4. РНК-вирусы (обратно транскрибирующиеся): ВИЧ

5. ДНК-вирусы (обратно транскрибирующиеся): вирус гепатита В

Инфекционные молекулы

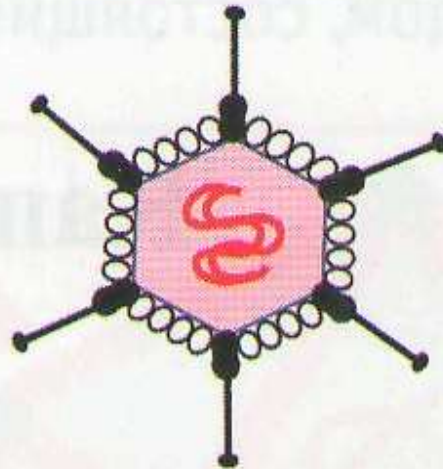
Прионы – инфекционные белковые частицы, вызывающие конформационные болезни вследствие изменения структуры нормального клеточного прионового протеина, имеющегося у человека и животных и выполняющего регуляторную функцию.

Прионы накапливаются в нейронах, придавая клетке губкообразный вид, приводя к неврологическим нарушениям (энцефалопатии) и смерти (болезнь Крейцфельда-Якоба, куру).

Вироиды – небольшие молекулы кольцевой суперспирализованной РНК, не содержащие белка и вызывающие заболевания растений.

ВИРУСЫ БЕЗ ОБОЛОЧКИ

ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Adenoviridae



Polyomaviridae
Papillomaviridae

ДНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ

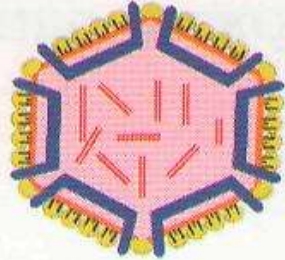


Parvoviridae



Circinoviridae

РНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Reoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Picornaviridae



Caliciviridae

ВИРУСЫ С ОБОЛОЧКОЙ

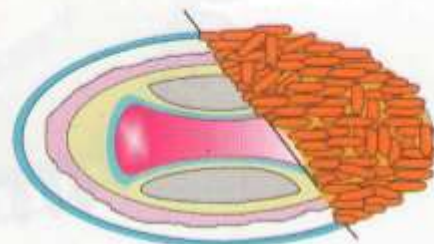
ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Herpesviridae



Hepadnaviridae

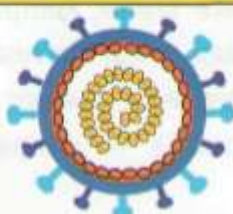


Poxviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



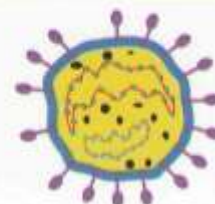
Coronaviridae



Paramyxoviridae



Bunyaviridae



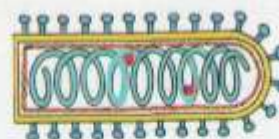
Arenaviridae



Orthomyxoviridae



Retroviridae



Rhabdoviridae



Togaviridae



Flaviviridae



Filoviridae

СТАДИИ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСОВ

1. Адсорбция вириона на клетках

а) неспецифическая (обратимая)

б) специфическая (необратимая) – обусловлена тропизмом вируса

2. **Проникновение** вириона в клетку хозяина путем:
- эндоцитоза (виропексиса),
 - слияния вирусной оболочки с ЦПМ клетки-хозяина (характерно только для сложных вирусов, имеющих белки слияния)
3. **«Раздевание» вируса** на специализированных участках в клетке (пикорнавирусы – в цитоплазме с участием лизосом, комплекса Гольджи, герпес-вирусы – в околоядерном пространстве, и др.).

4. Синтез вирусных компонентов осуществляется в разных частях клетки (дизъюнктивный)

Синтез вирусных белков идет путем транскрипции (переписывания вирусного генома (иРНК)) и трансляции (считывания иРНК на рибосомах с образованием белков)

Репликация вирусных геномов (нуклеиновых кислот) приводит к накоплению вирусных геномов, использующихся при сборке вирионов

5. **Формирование новых вирионов**

(через 24 часа – 27 млн. вирусных частиц).

Это сложный, многоступенчатый процесс, осуществляется путем самосборки вирионов в ядре или цитоплазме клетки

6. **Выход** вирионов из клетки:

- «взрывной» путь (для простых вирусов),
- почкование, экзоцитоз (для сложных вирусов) — клетка длительно сохраняет жизнеспособность и продуцирует вирусное потомство

Сопровождается распадом клетки, продукты которого попадают в кровь, развивается интоксикация, повреждаются эндотелий сосудов, повышается их проницаемость, повторно повреждаются ткани, активируется иммунитет)

Пребывание вирусов в инфицированной клетке способствует:

- разрушению клетки путем некроза или апоптоза, что проявляется цитопатическим действием (ЦПД) - округление, отделение клеток, образование многоядерных клеток, вакуолей и включений,
- разрушению инфицированных вирусом клеток иммунной системой организма,
- внутриклеточной персистенции вируса с последующей трансформацией человеческой клетки в опухолевую.

Типы вирусных инфекций

- 1. Продуктивный** – воспроизводство вирионов в зараженных человеческих клетках с последующим их выходом из клетки и гибелью клетки
- 2. Абортивный** – прерывание инфекционного процесса , новых вирионов не образуется
- 3. Интегративный (виrogenия)** – интеграция вирусного генома в виде провируса в хромосому клетки и их совместное сосуществование (совместная репликация).
- 4. Пребывание в клетке** вирусных кольцевых нуклеиновых кислот, напоминающих плазмиды

Культивирование вирусов:

- В организме лабораторных животных,
- В эмбрионах птиц,
- В культурах клеток (тканей).

Индикация вирусов:

(по ЦПД, реакции гемагглютинации (РГА))

Идентификация вирусов:

(с помощью иммунологических реакций)

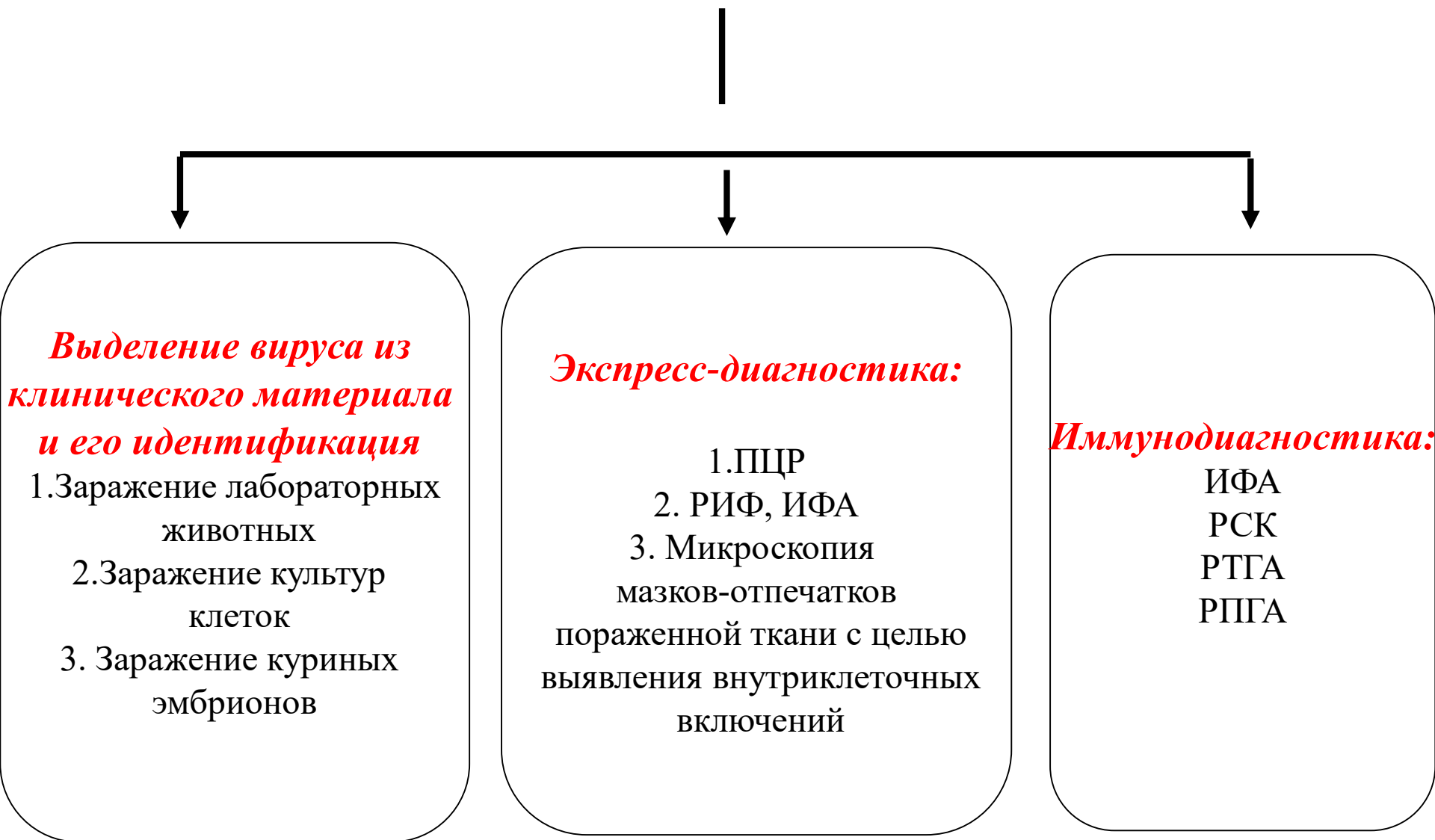
Культуры тканей:

Первичные культуры клеток — выдерживают 5-10 пассажей (обработанные эмбриональные, опухолевые или нормальные клетки)

Полуперевиваемые культуры клеток — выдерживают 40-50 пассажей (из диплоидных клеток эмбриона человека)

Перевиваемые культуры клеток — выдерживают неограниченное количество пассажей (из опухолевых или эмбриональных тканей)

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



Возбудители гриппа

Семейство – *Orthomyxoviridae*

Типы: вирус гриппа А – выявляется у человека и животных.

вирус гриппа В - выявляется только у человека

вирус гриппа С

Описан впервые **Гиппократом.**

Впервые выделен в 1933 г. Смитом, Эндрюсом и Лендлоу, в 1936 г. – А.А. Смородинцевым.

Вирион гриппа имеет сферическую или нитевидную вытянутую форму.

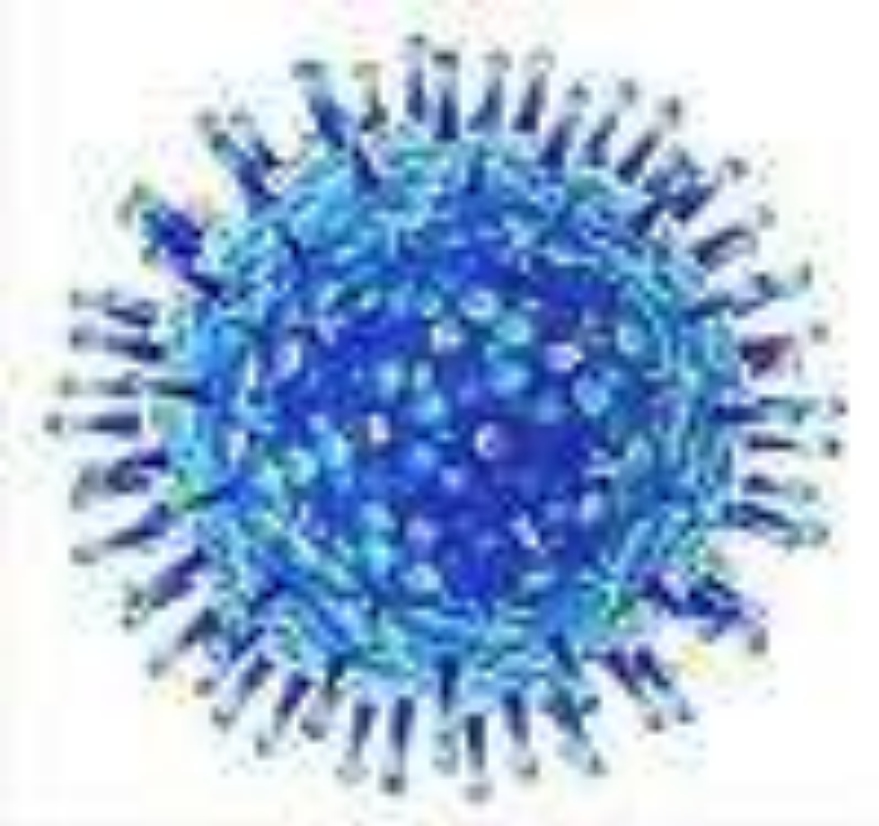




Рис. 6. Вирус гриппа А2 (Гонконг):
 а — нитевидный вирион (ув. 190 000); б —
 сферический вирион (ув. 300 000). Заметны
 четко очерченные порешки на поверхности
 (по А. А. Азакяну и А. Ф. Быковскому,
 1970).

СТРУКТУРА ВИРУСА ГРИППА А:

1. **Геном** – однонитевая сегментированная минус-РНК (предрасположена к генетическим рекомбинациям), связана с белками полимеразного комплекса (РВ1, РВ2, РА).
2. **Капсид** – состоит из нуклеопротеина (NP)
Нуклеокапсид окружен матриксным белком М1 и мембранным белком М2.
3. **Липопротеиновая оболочка (суперкапсид)**,
состоит из гемагглютиниона (Н) и нейраминидазы (N) вируса. Н и N в процессе репродукции вируса встраиваются в мембрану клетки хозяина.

Тип симметрии - спиральный

Н — связывается с рецепторами чувствительных клеток,

Н — модифицирует эти рецепторы, снижает вязкость секретов эпителия хозяина, что способствует проникновению вируса в клетку эндоцитозом и попаданием в нижние отделы респираторного тракта; способствует выходу вируса из клетки.

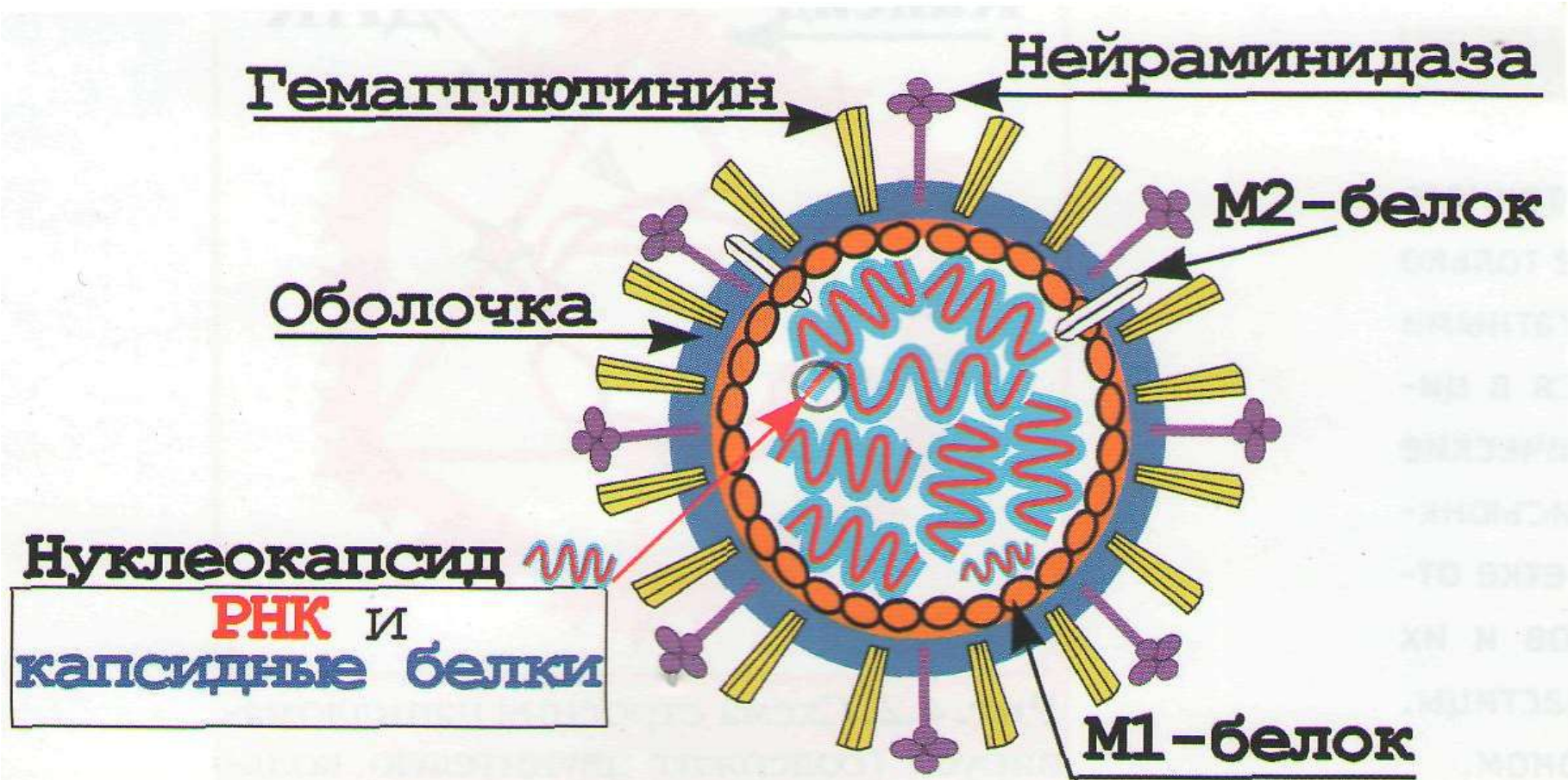


Рис. 4.4. Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус-РНК)



КЛАССИФИКАЦИЯ

Различия между вирусами А, В, С определяются по структуре М-белков, у вируса гриппа С нейраминидаза отсутствует.

Различия в пределах типа вируса гриппа А обусловлены структурой Н и N.

Вирус гриппа человека А имеет 15 подтипов Н (наиболее значимы Н1, Н2, Н3) и 9 подтипов N (наиболее значимы N1, N2).

Структура Н и N постоянно изменяется.

Н и N протективны, используются для производства вакцин

Изменения антигенной структуры вируса гриппа А



Антигенный дрейф

Это незначительные частые изменения структуры Н и N, обусловлены точечными мутациями, приводящие к появлению новых сероваров, незначительно отличающихся от предыдущих.

Антигенный шифт

Это значительные редкие изменения структуры Н и N, обусловлены полной заменой гена, контролирующего Н и N. Происходят при попадании в клетку двух разных подтипов вируса.

Приводят к появлению нового подтипа вируса, становящегося **причиной пандемии**.

Источником новых подтипов вируса гриппа А могут быть вирусы гриппа животных

Резистентность

Чувствительны к высоким температурам (свыше 60 С), УФ- облучению, дезинфектантам.

Сохраняются при температуре +4С.

Эпидемиология

Путь передачи – воздушно-капельный,
контактно-бытовой

Высоко контагиозен, может вызывать
эпидемии и пандемии.

Чаще болеют дети, но смертность выше среди
взрослых

Эпидемии – раз в 4-6 лет

Пандемии гриппа А

1918-1920г.г.— «испанка» А(Н1N1)

1957-1959г.г. — «азиатский» грипп А(Н2N2) — выделен в Сингапуре (погибло 70 тыс.чел.)

1968 — 1970 г.г. — «гонконгский» грипп А(Н3N2)
(погибло 34 тыс.чел.)

2009-2010 г.г. — «свиной» грипп А(Н1N1) (погибло 18,5 тыс.чел., в России — 1 тыс. чел.)

После проведенной вакцинации в РФ

2015/2016 г.г. — А(Н1N1) — охват прививками — 31,3% населения, погибло 663 чел.

2016/2017 г.г. — А(Н3N2) — охват прививками — 38% населения, погибло 40 чел.

В последние годы опасны подтипы
вирусы гриппа **A H3N2, H1N1** и **B**

Из этих подтипов вируса состоят
современные вакцины

Патогенез

вирус гриппа



эпителий ВДП(может проникнуть сразу в альвеолы, вызвав острую пневмонию)



первичная репродукция в эпителии, воспаление, отек, десквамация эпителия



проникновение в кровоток (вирусемия), интоксикация за счет всасывания продуктов распада клеток,



поражение капилляров, повышение их проницаемости, разрушение эндотелия сосудов, нарушения гемодинамики, геморрагии в легких, миокарде



взаимодействие с ИКК, развивается вторичный ИДС и аутоиммунная патология, что предрасполагает к присоединению вторичной бактериальной инфекции

КЛИНИКА гриппа типа А

Инкубационный период (1 – 3 дня).

Острое начало, выраженная интоксикация (слабость, лихорадка до 39°С, озноб, мышечные и головные боли).

Вирус гриппа А нейротропен, возможно развитие нейротоксикоза с летальным исходом, особенно у детей.

Катар ВДП (сухой кашель, боли за грудиной, насморк).

Кровоизлияния в кожу и слизистые, внутренние органы, повышенная кровоточивость.

Осложнения

- геморрагическая пневмония и отек легких,
- абдоминальный синдром (реже) – боли в животе, тошнота, рвота, диарея,
- бактериальная суперинфекция (стафилококковой или пневмококковой этиологии),
- нарушения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, выделительной систем.

КЛИНИКА гриппа типа В

Протекает легче, чем грипп А, сопровождается развитием конъюнктивита, фотофобией.

Нейротропен.

Иммунитет

Постинфекционный иммунитет длителен и прочен, но
высоко специфичен относительно
подтипа вируса.

гуморальный – местные IgA, сывороточные IgG
против Н и N

клеточный – обусловлен Т-киллерами, макрофагами

естественная резистентность – обусловлена
интерфероном

Лабораторная диагностика гриппа



Лечение

- **симптоматическое,**
- **патогенетическое** (противовоспалительное),
- **этиологическое** (ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир)), умифеновир, занамивир, **ИНГАВИРИН**, арбидол, анаферон, эргоферон, ингарон, кагоцел ,
- **иммунотерапия** (интерферон и интерфероногены (анаферон, эргоферон, ингарон, кагоцел и др.),
- **специфическое** - противогриппозный иммуноглобулин (донорский) или нормальный иммуноглобулин,
- **антибиотики** (при присоединении бактериальной инфекции)

Профилактика

- **Противоэпидемические мероприятия** (карантин, дезинфекция, тщательное мытье рук и др.),
- **Неспецифическая** – оксолиновая мазь, альфа – интерферон интраназально,
- **Экстренная химиопрофилактика** – арбидол, анаферон, кагоцел, ингавирон, ингибиторы нейраминидазы,
 - **ВАКЦИНАЦИЯ** (октябрь-ноябрь) ежегодно.
 - Вакцины приготовлены на основе актуальных вирусов гриппа А и В

Противогриппозные вакцины:

- **Живые** аллантоисные (интраназально) – наиболее эффективны, создают местный иммунитет,
- **Цельновирионные** (парентерально-накожные),
- **Химические** (полимерсубъединичные) – содержат только протективные антигены Н и N,
- **Сплит-вакцины** – высокоочищенные, расщепленные, содержат полный набор антигенов вирусов, но из них удалены липиды липопротеиновой оболочки для уменьшения пирогенного эффекта.

Современные вакцины содержат полимеры-адъюванты, обладающие иммуномодулирующим действием.