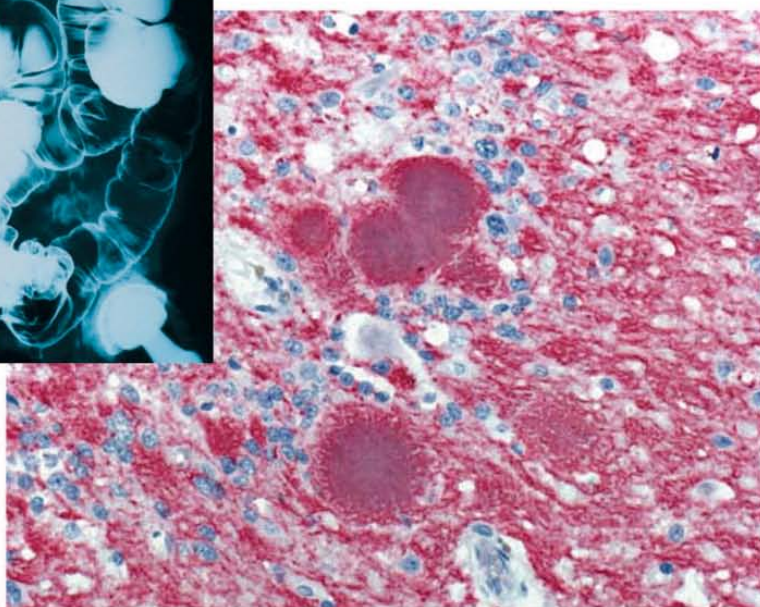




Н. А. Ковалев, П. А. Красочко

Вирусы и прионы в патологии животных и человека



Ковалев, Н. А. Вирусы и прионы в патологии животных и человека / Н. А. Ковалев, П. А. Красочко. – Минск : Беларус. навука, 2012. – 426 с. – ISBN 978-985-08-1451-7.

В книге на основании данных литературы и результатов многолетних собственных исследований дано общее представление о вирусах как биологических объектах и о их взаимодействии с организмом хозяина. Рассмотрены история изучения вирусов, их происхождение, природа, репродукция и классификация, патогенез вирусных инфекций, вирусный иммунитет, типы противовирусных вакцин и вакцин для профилактики бешенства и вирусных пневмоэнтеритов крупного рогатого скота, разработанных в Белорусском институте экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского. Дано описание новой формы патогенов – прионов: история их изучения, антигенная структура, устойчивость к физико-химическим факторам, клиническое проявление вызываемых ими заболеваний у животных, методы диагностики и профилактики этих заболеваний.

Рассчитана на научных работников, ветеринарных и медицинских врачей, магистрантов, аспирантов и студентов ветеринарных, биологических и медицинских факультетов учебных заведений.

Табл. 131. Ил. 42. Библиогр.: 894 назв.

Р е ц е н з е н т ы:

доктор биологических наук *Н. П. Мишаева*,
доктор ветеринарных наук *В. В. Максимович*,
доктор ветеринарных наук *И. М. Карпуть*

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные заболевания составляют свыше 70 % всех инфекционных заболеваний человека и животных. Поэтому во всем мире изучению экологии, структуры, физико-химических и биологических свойств вирусов, патогенеза и иммуногенеза вирусных заболеваний, их диагностике и специфической профилактики уделяется исключительно важное внимание.

Рождение вирусологии как новой биологической науки началось с изучения болезней человека, животных и растений, при которых патогенами являлись агенты, не видимые в световой микроскоп. Открытие первого вируса связано с именем русского ученого Д. И. Ивановского (1864–1920). Он экспериментально установил, что сок из растений табака, пораженных мозаичной болезнью, при его фильтрации через мелкопористые фильтры сохраняет инфекционные свойства, хотя и не содержит видимых в оптический микроскоп микробов и не дает роста микробов при посеве на обычные питательные среды. Введение этого фильтрата в листья здоровых растений вызывает развитие заболевания.

Согласно современным представлениям, вирусы – это объекты, геном которых представлен нуклеиновой кислотой (ДНК или РНК), которая репродуцируется в живых клетках и, используя их синтетический аппарат, заставляет клетки синтезировать специализированные частицы, или вирионы, содержащие геном вируса и способные передавать его в другие клетки.

Расцвет вирусологии пришелся на вторую половину XX и начало XXI в. Этот период ознаменовался крупными открытиями, в частности в области молекулярной биологии и генетики вирусов. Был расшифрован генетический код, выяснены молекулярные механизмы изменчивости, тонкой структуры гена и др. Кроме того, был открыт ряд новых вирусов, получило развитие изучение опухолеродных вирусов, разработаны новые типы противовирусных вакцин, предложены перспективные методы диагностики вирусных инфекций.

В конце XX в. была обнаружена новая эволюционная форма патогенов человека и животных – прионы (С. Прузингер, К. Гайдушек, Нобелевская премия за 1997 г.), что стало одним из крупных научных открытий. В отличие от вирусов, состоящих из белков и нуклеиновых кислот – носителей генетической информации (ДНК или РНК), прионы – это исключительно низкомолекулярные безнуклеиновые белки.

Прионы поражают серое вещество коры головного мозга, способствуя так называемому губкообразному перерождению нейронов нервной ткани. Это вызывает мутацию гена, кодирующего синтез нормального нейронального прионного белка PrP^C. В результате синтезируется инфекционный прионный белок PrP^{Sc}, который отличается от нормального нейронального прионного белка нарушенной пространственной конфигурацией молекулы.

Физиологическое значение нормально нейронального белка PrP^C состоит в том, что он обеспечивает функции синапсов по контакту нервных клеток друг с другом или с иннервируемыми ими тканями, сохранение клеток Пуркинье, регуляцию внутриклеточного содержания Са в нейронах, поддержание их трофики и сохранение резистентности нейронов к повреждающим факторам.

Белок PrP^C является короткоживущим (период полураспада 5–6 ч). В то же время накопление инфекционного белка PrP^{Sc} в нейронах приводит к нарушению синапсов и развитию глубоких неврологических дефектов. Позднее инфекционный белок высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается в виде бляшек.

У человека прионы вызывают медленно протекающие инфекции – куру, болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) и ее новый вариант – синдром Герштмана–Штрауса–Шенкера, летальную семейную бессонницу, у животных – скрепи овец и коз, губкообразные энцефалопатии (ГЭ) крупного рогатого скота (КРС), норок, экзотических диких животных (антилопы и др.), кошек, хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей. Ни при одном из этих заболеваний не наблюдается воспалительных процессов или повышения температуры. Характерным для них является отсутствие иммунных реакций к инфекционным прионовым белкам. У человека основным симптомом является нарушение функций головного мозга, приводящее к слабоумию и атаксии.

Достигнутые в области вирусологии успехи стали стимулом для углубленного изучения иммунной системы, процессов иммуногенеза, структуры и состава антител и антигенов, молекулярных основ иммунного ответа, а также патологических процессов в организме с учетом достижений молекулярной биологии, молекулярной генетики, цитологии, иммунологии и др. В результате из скромного раздела микробиологии вирусология превратилась в самостоятельную науку, охватывающую глубокие и принципиальные вопросы, имеющие общебиологическое значение.

В работе не приводится детального описания вирусных болезней, но на основании современных данных дается общее представление о вирусах как биологических объектах и об их взаимодействии с организмом хозяина.

Рассмотрены история открытия и изучения вирусов, их происхождение, природа, репродукция и классификация, патогенез вирусных инфекций и противовирусный иммунитет. Описаны типы противовирусных вакцин и вакцины профилактики бешенства и вирусных пневмоэнтеритов для животных, разработанные в Белорусском институте экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского.

Вторая часть книги посвящена описанию новой формы патогенов – прионам: истории их изучения, антигенной структуре, устойчивости к физико-химическим факторам, клиническому проявлению вызываемых ими заболеваний у животных, методам их диагностики, мерам профилактики и борьбы.

Книга написана на основании данных литературы и результатов многолетних собственных исследований авторов в области вирусологии, главным образом в области вирусной патологии животных и вакцинологии. В работе использованы материалы кандидатской диссертации С. В. Бойчука «Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота: диагностика, экспериментальное изучение и оценка риска в Республике Беларусь», выполненной под руководством профессора П. А. Красочко, а также работ профессоров Р. В. Тузовой и И. А. Красочко, кандидатов ветеринарных наук Д. В. Бучукури, М. М. Усени, В. А. Машеро, Н. И. Кота, Т. В. Белявской, за что авторы выражают им сердечную признательность.

Часть 1

ВИРУСЫ (ЦАРСТВО VIRA)

1.1. История открытия и изучения вирусов

Вирусы (греч. *virus* – яд) – субмикроскопическая неклеточная форма жизни. Они выделены в отдельное царство Vira. Термин «вирус» введен в науку в 1899 г. голландским микробиологом Мартином Бейеринком, а впервые это название было применено древними греками в V в. до н. э. Под вирусом они понимали яд, выделяемый ядовитыми змеями при укусах. На заре микробиологии вирусами называли все патогены.

В настоящее время наиболее приемлемым является следующее определение: вирусы – это объекты, геном которых представлен нуклеиновой кислотой (ДНК или РНК), которая репродуцируется в живых клетках и, используя их синтетический аппарат, заставляет клетки синтезировать специализированные частицы, или вирионы, содержащие геном вируса и способные передавать его в другие клетки.

Вирусы широко распространены в природе, поражают теплокровных животных, человека, высшие растения, бактерии, грибы, водоросли. Вирусные болезни известны человечеству с давних пор. Эпидемии оспы в Египте описаны древними арабскими учеными за 12 веков до нашей эры. На коже мумии фараона Рамзеса (1085 г. до н. э.) обнаружены типичные поражения оспой.

Со II в. н. э. понятие «вирус» отождествляли с ядовитой слюной бешеной собаки, волка, лисицы, укусы которых для людей смертельны. В Древнем Египте в целях оповещения населения об опасности были выпущены монеты с изображением собаки, из пасти которой вытекала «ядовитая» слюна.

В трудах великого мыслителя древности Демокрита (V в. до н. э.) найдены первые описания клинических признаков бешенства. Возбудитель болезни не был известен, однако древние ученые считали, что каждая болезнь имеет свою естественную причину. «Ни одна вещь не возникает беспричинно, но все возникает на какой-нибудь основе или в силу необходимости» (Демокрит). Распространение бешенства связывали с больными собаками.

Многие вирусные болезни (оспа, бешенство, грипп, ящур, желтая лихорадка и др.) пришли к нам из далеких эпох. Желтая лихорадка веками господствовала в тропической Африке и была страшным бедствием для команд торговых судов. Незнание порождала всякого рода легенды. Одной из них явилась легенда о «летучем голландце». В древних цивилизациях вирусные болезни принимали размеры эпидемий и пандемий, охватывая населения многих

стран. Люди покидали обжитые места, гонимые страшным мором, но болезни следовали за ними по пятам, отмечая их путь могилами. В работах древнегреческого врача – основоположника научной медицины Гиппокрита (460–370 гг. до н. э.) описано заболевание, которое приводило к укорочению и деформации ног («сухая нога», «конская стопа»), пожизненной хромоте. Ныне это заболевание известно человечеству как полиомиелит. Жертвами пандемии вирусных болезней становились тысячи и даже миллионы людей.

В средние века в Европе оспой ежегодно заболело 10–12 млн человек и умирало от нее 1,5 млн. В конце XIX в. все континенты охватила волна пандемии гриппа, которая поразила более 500 млн человек, из них погибло 20 млн. В 1918 г. половина человечества переболела гриппом, десятки тысяч человек стали жертвами этого вирусного заболевания. С определенной периодичностью грипп повторяется и в наше время.

Рождение вирусологии как новой биологической науки началось с изучения болезней человека, животных, растений, при которых патогенами являлись агенты, не видимые в световой микроскоп. Открытие первого вируса связано с именем русского ученого физиолога растений Дмитрия Иосифовича Ивановского. Он установил, что две формы мозаичной болезни табака – это разные болезни. Возбудитель одной из них (рябухи) – грибок, возбудитель другой – не известен. Д. И. Ивановский экспериментально доказал, что сок из этих больных растений после его фильтрации через мелкопористые фильтры сохраняет инфекционные свойства, хотя микробы не определяются с помощью оптического микроскопа и не отмечается их роста при посеве фильтрата на обычные питательные среды. После введения этого фильтрата в листья здоровых растений у них развивалось заболевание и через 15 сут на листьях появлялся узор «мозаики» (пятнистость листьев) – желтые пятна на зеленом фоне. Вследствие размножения болезнетворного агента происходило разрушение хлорофилла, нарушался процесс фотосинтеза. Листья покрывались желтыми, бурыми пятнами, скручивались, засыхали. Д. И. Ивановский при микроскопии обнаружил в клетках листьев пораженного растения включения, оказавшиеся скоплениями вирусных частиц мозаичной болезни табака. И в своей докторской диссертации, опубликованной в 1902 г. под названием «Мозаичная болезнь табака», он впервые описал кристаллические включения в пораженных клетках листьев табака (*Nicotiana tabacum*), т. е. доказал корпускулярную природу вируса. Он писал: «В качестве включений, совершенно отсутствующих в зеленой части аппарата, очень часто (если не всегда) замечаются какие-то бесцветные, кристаллообразные отложения, по-



Дмитрий Иванович
Ивановский (1864–1920)

хожие всего более на отложения воскообразных веществ, хотя с более слабым лучепреломлением. Под влиянием кислот в них появилась явственная поперечная полосатость». Д. И. Ивановский полагал, что с кристаллами связано инфекционное начало мозаики табака. Эти кристаллы в его честь названы «кристаллами Ивановского». 12 февраля 1892 г. на заседании Российской академии наук Д. И. Ивановский сделал сообщение о своем открытии, что позже нашло отражение в его работе «О двух болезнях табака» (1892) и докторской диссертации (1902).

Д. И. Ивановский не мог получить культуру вируса, ибо вирусы не растут на обычных питательных средах, используемых в бактериологии. Но он логично рассуждал, что если сок от больных растений заражает здоровые, значит, причина в заразном начале. Это либо токсин – ядовитое вещество, либо микроб. Действие ядовитого вещества при переносе его от одного растения к другому ослабевает, а следовательно, со временем должно полностью прекратиться. Однако опыты показывали другое – происходило усиление эффекта заражения. Значит, заразным началом являлся не яд (токсин), а очень малых размеров патоген (его не удастся увидеть в световом микроскопе), обладающий строгой специфичностью и большой инфекционностью. Поскольку Д. И. Ивановский в клетках листьев больных растений обнаружил включения, имевшие вид прямоугольных кристаллов, это породило споры о том, к каким формам жизни следует отнести вирусы – к живым формам или к формам неорганического происхождения. Главным оппонентом выступал голландский микробиолог М. Бейеринк (1851–1931).

Спустя 6 лет после открытия Д. И. Ивановским причины болезни табака Мартин Бейеринк в 1898 г. подтвердил открытие Ивановского, назвав возбудителя болезни табака вирусом табачной мозаики. Тем самым он отверг собственную концепцию, выдвинутую им первоначально, что возбудителем болезни является живое жидкое заразное начало (*contagium vitum fluidum* или *contagium infludo*).

Американский ученый У. Стенли в 1904 г. изучил химическую природу вируса табачной мозаики. В 1935 г. им проведены опыты по воздействию сернокислого аммония $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$ на фильтрат из листьев больного растения и с помощью микроскопа в осадке обнаружены кристаллы игольчатой формы, напоминавшие кристаллы поваренной соли, что подтвердило наблюдения Д. И. Ивановского об образовании внутриклеточных включений – кристаллов в листьях больных растений. Кристаллы растворялись в воде и при микроскопии не обнаруживались. Вскоре было установлено, что инфекционные агенты существуют в форме дискретных вирусных частиц.

Опыты У. Стенли доказали, что вирус имеет белковую природу. Ученый вводил раствор кристаллов в листья здорового растения табака, и растения заболевали. По уровню заразности раствор кристаллов оказался в 500 раз сильнее, чем фильтрат из пораженных листьев, т. е. раствор содержал в чистом виде вирус, большую концентрацию заразного начала. Позднее с помощью

электронного микроскопа было доказано, что кристаллы состоят из огромного множества (миллиардов) вирусных частиц. У. Стенли высоко оценил работу Д. И. Ивановского: «Имеются значительные основания считать Д. И. Ивановского отцом новой науки – вирусологии, представляющей в настоящее время поле деятельности большого и важного значения». Позднее было установлено, что вирус табачной мозаики представляет собой молекулярную структуру, состоящую из белка и РНК.

У. Стенли доказал, что вирус табачной мозаики можно получить в чистом виде в форме кристаллов, и дал характеристику вируса. Эти работы и положили начало молекулярной биологии вирусов.

Немецкие ученые Ф. Леффлер и И. Фрош (1881–1926) в 1897 г. открыли первый вирус, поражающий животных, – вирус ящура, представляющий опасность и для человека. В 1898 г. Н. Ф. Гамалея доказал, что фильтрат крови от больного чумой КРС способен заражать и здоровых животных. Он показал, что возбудитель чумы КРС проходит через бактериальные фильтры, что позднее было подтверждено и зарубежными исследователями. В 1901 г. были открыты вирус чумы птиц (Грентанни и Савонуции) и вирус чумы лошадей (Ман-Фадиев, Нокар), в 1902 г. – вирус чумы КРС (Николь и Адиль-Бей) и вирус оспы птиц (Маркс и Штиккар). Оправдались предвидения великого Л. Пастера, который, создав вакцину против бешенства из мозговой ткани кролика, не видя вируса, утверждал (1889), что «микроб бешенства пока еще не выделен..., но его существование должно быть нами допущено».

В 1903 г. ученые Феллингер и Реффант открыли вирус бешенства. Кроме классического вируса уличного бешенства известны его разновидности: «усиленный вирус», вызывающий заболевание с исключительно коротким периодом инкубации (1–2 сут); вирус паралитического бешенства, передающийся через укусы летучих мышей, вампиров; вирус «безумной собаки» (улу-фато); вирусы «дикования песцов», «камчатской дикости» собак. Доказана вирусная природа чумы свиней (Швей-



Фридрих Август Иоганн Леффлер
(1852–1915)



Николай Федорович Гамалея
(1859–1949)

ниц, Дорсе, 1905), оспы овец (Боррель, 1903), оспы коз (Боррель, Негри, 1902), чумы собак (Карре, 1905), саркомы Рауса (Раус, 1911). В 1915 г. английский бактериолог Ф. Туорт (Творт) описал феномен растворения колоний стафилококков, выросших в чашках Петри в условиях повышенной температуры. Колонии изменяли свой прозрачный цвет, становились тусклыми, стекловидными и полностью исчезали с поверхности агара. Фильтрат, полученный от фильтрования взвеси прозрачных колоний, при добавлении его к взвеси светлой культуры стафилококков вызывал их растворение. Это явление получило название феномена Туорта. Причиной оказался агент, проходящий через бактериальные фильтры. Два года спустя (1917 г.) канадский бактериолог Д'Эррель, работая в Институте им. Пастера в Париже, открыл агент, который поражал бактерии, вызывающие заболевание человека дизентерией, и назвал его бактериофагом. В 1919 г. Д'Эррель установил лизис бактерий, вызывающий тиф кур (пуллороз), а в 1925 г. он приготовил ряд препаратов и предложил использовать их как средство для лечения.

Грузинский микробиолог Р. П. Элиава (1917) установил литическое действие воды из реки Куры на клетки вибриона, вызывающего холеру у людей. Явление растворения бактерий в воде отмечали и другие исследователи. Так, Б. А. Хавин установил, что вода из реки Джумина (Индия), где широко распространена холера, вызывала лизис культуры холерного вибриона в пробирке. В 1938 г. З. В. Ермольева, Л. М. Якобсон разработали метод применения бактериофага для профилактики холеры у людей. В 1848 г. Н. Ф. Гамалея обнаружил растворение бацилл сибирской язвы при посеве их в дистиллированную воду.

В 1950-е годы начался «золотой век» вирусологии. В это время были разработаны основные принципы и методы работы с вирусами (вирусы культивировали в клетках живых эмбрионов – кур, хомяков и др.), а затем – методы культивирования вирусов в культуре клеток (эпителиальных, фибробластов и др.). Изобретение электронного микроскопа позволило не только увидеть вирусы, но и изучить их структуру. Было открыто множество вирусов, в том числе 500, вызывающих болезни человека. Наступила эра вирусологии.

Как самостоятельная наука вирусология изучает этиологию вирусных болезней, осуществляет эпидемиологический мониторинг циркуляции вирусов в природе, изучает природные очаги вирусных патогенов, изменчивость и мутации вирусов на молекулярно-генетическом уровне, разрабатывает классификацию, систематику вирусов, профилактические, оздоровительные мероприятия. В настоящее время вирусология стала одной из важнейших медико-биологических наук. Развитие исследований в этой области науки стимулируется прежде всего требованиями практической медицины, ветеринарии, растениеводства. В теоретическом плане вирусы стали использовать в качестве модели для изучения фундаментальных проблем молекулярной биологии (структуры гена, расшифровки генетического кода, синтеза белка, передачи генетической информации и др.). Вирусы стали основным объектом исследований в моле-



Стенли Прузинер (Stenly Prusiner, р. 1942),
лауреат Нобелевской премии

кулярной биологии и генной инженерии. Открыт фактор противовирусного иммунитета – интерферон. Этот белок с молекулярной массой 25–110 тыс. Да подавляет размножение вирусов в связи с выработкой клеточных продуктов, тормозящих синтез вирусоспецифических белков. Методами генной инженерии удалось встроить ген, кодирующий интерферон, в геном кишечной палочки, которая осуществляет синтез интерферона человека.

Как интегрированная наука вирусология включает достижения цитологии, генетики, биохимии, биофизики, молекулярной биологии, современной биотехнологии, эволюционного учения и др. Главная стратегия вирусологии – глобальный экологический мониторинг за распространением вирусных патогенов в природе и глобальная вакцинация как основное средство защиты человека и сельскохозяйственных животных. Разрабатываемая стратегия вакцинологии является самой экономичной и эффективной мерой предупреждения заболеваемости и смертности и направлена на создание высокого уровня иммунитета у населения планеты.

Мир вирусов огромен, и до познания его еще далеко. Природа преподносит науке все новые загадки. Несмотря на то что многие древние вирусные инфекции достаточно хорошо изучены и разработаны методы их профилактики и лечения, появляются все новые заболевания. Они называются медленными инфекциями, которые, в отличие от острых, характеризуются длительным бессимптомным инкубационным периодом и прогрессирующим развитием, сопровождающимся поражением нервной ткани мозга (болезнь куру, БКЯ, скрепи овец и коз, губчатая энцефалопатия КРС и др.).

В 1982 г. С. Прузинер выделил от больных скрепи овец инфекционный белок и идентифицировал его, назвав прионом (англ. *proteinaceous infectious particles* – особая белковоподобная инфекция). Молекулярная масса этого белка 30 Кда, он способен к агрегации и образованию фибрилл.

Выдающимся вирусологом нашего времени является Анатолий Александрович Смородинцев – создатель и руководитель отдела вирусологии Всесоюзного института экспериментальной меди-



Анатолий Александрович
Смородинцев (1900–1986)



Михаил Петрович Чумаков
(1909–1989)



Лев Александрович Зильбер
(1894–1961).

цины (г. Москва). В 1946 г. при его активном участии создан Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского. В 1950–1970-е годы А. А. Смородинцевым с сотрудниками были разработаны и изготовлены вакцины против кори, краснухи, гриппа, паротита, а совместно с известным вирусологом М. П. Чумаковым изготовлена живая поливирусная вакцина против полиомиелита, широкое внедрение которой в последующие годы позволило резко сократить заболеваемость (в настоящее время благодаря вакцинации ликвидация этой вирусной болезни близка к завершению). М. П. Чумаковым совместно с Л. А. Зильбером изучена этиология и эпидемиология вирусных геморрагических лихорадок, клещевого энцефалита.



Виктор Михайлович Жданов
(1914–1987)

Большой вклад в развитие вирусологии внес директор Института вирусологии им. Д. И. Ивановского Виктор Михайлович Жданов. Он заложил основные направления в вирусологии – биохимическое, молекулярное, генно-инженерное. Им разработаны программы «Грипп», «Гепатит», «Интерферон», химиотерапия вирусных болезней, биотехнология производства интерферона и противовирусных вакцин. Последние годы жизни он посвятил изучению проблемы СПИДа. Под его руководством разработаны диагностические тесты, начато выполнение программы по получению ген-

но-инженерной вакцины против СПИДа, моноклональных антител.

Основоположником ветеринарной вирусологии в СССР по праву считается академик ВАСХНИЛ В. Н. Сюрин. Он создал первую в стране кафедру ветеринарной вирусологии, школу ветеринарных вирусологов и внес большой вклад в разработку методов диагностики и профилактики наиболее распространенных вирусных заболеваний животных.

В Беларуси изучение вирусов и разработка противовирусных вакцин проводятся в Белорусском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии, в Белорусском научно-исследовательском институте экспериментальной ветеринарии и др.



Василий Николаевич Сюрин
(1915–2004)

1.2. Природа вирусов. Сущность их жизни

Природа вирусов значительно отличается от клеточных форм жизни, но как живые субмикроскопические системы они обладают основными атрибутами жизни. Вирусы способны воспроизводить себе подобные частицы и передавать свою генетическую информацию в ряду поколений, обладают изменчивостью (мутации, рекомбинации и др.), способны приспосабливаться к меняющимся условиям среды. Они занимают определенные экологические ниши в биосфере, подвержены воздействию абиотических экологических факторов (температура, pH среды, УФ-излучение и др.), а также биологических антропогенных факторов. Для вирусов характерна убикивность (лат. *ubique* – повсюду, везде), т. е. вездесущность. Они паразитируют на всех клеточных формах: растениях, животных, микроорганизмах. С позиций антропоцентризма вирусы – лютые враги человечества. Вместе с тем значение их в природе не ограничивается одним негативным началом. Вирусы – особая форма живой материи.

Вирусы представляют собой живую систему, которая не имеет клеточного строения. Их нельзя назвать организмами, так как они отличаются от всех иных форм жизни. Вирусы обладают многими свойствами, не характерными для живых клеточных организмов. Они способны кристаллизоваться и могут быть выделены в форме кристаллов. Американские вирусологи У. Стенли, Э. Виленс называют вирусы, точнее вирусные кристаллы, ядовитыми драгоценными камнями, которые в любое мгновение могут вернуться к жизни и превратиться в убийц. Отечественный ученый Д. Машковский считает вирусы обособленной формой живой материи.

Их можно разделить на отдельные составляющие части – капсид, нуклеиновые кислоты – и исследовать каждую из них как индивидуальное химиче-

ское вещество. Из отдельных этих частиц можно получить целый активный вирус (вирион). В связи с этим считали, что вирусы нельзя относить к живым существам. Однако они проявляют главные свойства живого: способны к репродукции, т. е. к передаче генетической информации, к изменчивости, мутациям, обмену генетическим материалом.

Вирус – это комплекс нуклеиновой кислоты, представляющий собой блок генетической информации, плотно упакованной в белковую оболочку. В таком виде вирусы переходят от одного биологического объекта к другому, и лишь сбросив оболочку и проникнув в клетку живого организма, вирус проявляет активность. Вирусы не обладают собственной подвижностью, они распространяются в природе переносчиками – членистоногими насекомыми, грызунами, дикими и домашними животными, а также людьми. Заражение вирусами происходит при контакте, а также при укусах комарами, клещами, москитами, бешеными собаками и другими животными, через пищеварительный тракт и дыхательные пути, а также при инъекциях. Вирусы обладают тропизмом, т. е. сродством к определенным клеткам, тканям организма, поэтому их можно разделить на нейротропные, эпителиотропные, полиотропные, а также висцеральные (лат. *viscera* – внутренний), т. е. поражающие внутренние органы – легкие, печень, почки и др.

На протяжении многих веков вирусы паразитируют в живых организмах на генетическом уровне, что существенно отличает их от других паразитирующих организмов. Они способны воспроизводить себе подобные частицы только в живых клетках с активным метаболизмом, а вне клеток к репродукции не способны.

Вирусы являются облигатными паразитами. В отмирающих, нежизнеспособных клетках они не способны репродуцироваться. В настоящее время разработаны методы культивирования вирусов в культуре клеток, а также в субклеточных культурах, в которых отсутствуют клетки, но содержатся отдельные клеточные органеллы (рибосомы, митохондрии и др.).

Вирусы не имеют собственного метаболизма, белоксинтезирующих структур (систем синтеза белка), систем энергообеспечения, не способны синтезировать молекулы АТФ, в которых нуждаются. Вирусы существуют исключительно за счет живого организма-хозяина, которым, как правило, являются животные, растения, микроорганизмы. Облигатный паразитизм вирусов обусловлен отсутствием у них двух важных систем жизнеобеспечения: системы собственного энергообеспечения и белоксинтезирующего аппарата. Другая специфическая особенность вирусов – дизъюнктивный (разобщенный) способ их репродукции. Отдельные компоненты вируса синтезируются в клетке-хозяине независимо друг от друга в различных частях клетки (цитоплазма, ядро), а затем происходит объединение их в вирион. Такой способ репродукции характерен только для вирусов, и в живой природе он нигде больше не встречается. Все клеточные организмы при вегетативном размножении возникают в результате деления материнской клетки, а при половом – из зиготы. Вирусы

никогда не возникают из предшествующего вириона. Для них характерна высокая специализация паразитизма. Как паразиты, вирусы взаимодействуют с клеткой-хозяином на генетическом уровне (взаимодействие двух геномов – вирусного и клеточного). Результатом такого взаимодействия является либо поражение генома клетки вследствие острой вирусной инфекции, либо интеграция вирусного генома в геном клетки и развитие лизогении (трансформации) клетки. Известный отечественный эпидемиолог Л. В. Громашевский писал: «Паразитическая природа возбудителей всех существующих в природе заразных (инфекционных) болезней человека, животных и растений предполагает повторяющуюся с неизменным постоянством передачу возбудителя от одного (зараженного) организма в пределах биологического вида, который служит биологическим хозяином данного возбудителя-паразита, до тех пор, пока данная болезнь существует. Приостановка этого процесса неминуемо должна привести к вымиранию данного паразитического вида, а значит, и к исчезновению соответствующей инфекционной болезни».

Известные отечественные вирусологи В. М. Жданов, С. Л. Гайдамович, а также I. D. Watson (1966) дали определение уровней паразитизма, разделив их на организменный, клеточный и генетический. Первый характерен для гельминтов и большинства возбудителей бактериальных инфекций, протозойных и грибковых заболеваний, второй – для риккетсий, хламидий, некоторых бактерий и простейших, третий – для вирусов. Вирусы определяют как надмолекулярные живые системы, паразитирующие на генетическом, метаболическом, энергетическом уровнях, в клетках животных, растений, микроорганизмов. В узком смысле генетическое паразитирование характерно для отдельных видов вирусов, геном которых в течение определенной фазы цикла репродукции ковалентно встраивается в хромосому клетки хозяина, становясь частью генов его хромосомы. В широком смысле паразитирование вирусов на генетическом уровне обусловлено тем, что его геном, проникший в клетку-хозяин, программирует вирусиндуцированный синтез, подавляя в той или иной степени индуцирование генома клетки.

Общим признаком всех вирусов является отсутствие у них собственных белоксинтезирующих систем (рибосом). Сущность жизни вирусов – это воспроизведение, репродукция вирионов за счет белоксинтезирующих систем клетки-хозяина, с использованием его энергетических ресурсов. Даже наиболее мелкие бактерии (микоплазмы, проходящие через бактериальные фильтры), объем генетической информации которых не превышает геном крупных вирусов (оспы, герпеса), имеют собственные белоксинтезирующие системы в виде рибосом, набор транспортных РНК, аминокатионизирующих ферментов и факторов инициации, элонгации, терминации, включая энергорегенерирующие системы. У вирусов же эти жизненно важные компоненты отсутствуют. Таким образом, принципиальным отличием вирусов от всех известных клеточных организмов является отсутствие собственных систем синтеза белка, энергообеспечивающих компонентов, их неклеточная форма существования,

паразитизм на генетическом уровне. Все это определяет сущность жизни вирусов. При проникновении вируса в чувствительную клетку-хозяин происходит депротеинизация вириона, белки которого помимо защиты вирусной нуклеиновой кислоты от вредных воздействий могут иметь разные функции: прикрепления к поверхности клетки, энзиматического воздействия на клеточные мембраны и др. В 1970-х годах А. Львов, П. Тоурниер, А. Lwoft вместо существовавшего понятия «вирусные частицы» ввели термин «вирион».

В полноценном вирионе содержится вся генетическая информация, необходимая для воспроизводства данного вируса. Геном вируса, оказавшись в клетке-хозяине, является внутриклеточной формой вируса. Вирусные нуклеиновые кислоты – основной носитель индивидуальности вируса как в вирионе, так и внутри клетки после проникновения в нее.

К вирусам-вирионам неправомерно применять такие понятия, как «особь», «индивидуум», принятые в царстве животных и растений. В инфекционном процессе участвует популяция вируса, причем всегда неоднородная, состоящая из неодинаковых по составу вирусных частиц. Вирусная популяция почти гетерогенна как у вирусов с неразобренным, так и у вирусов с разобренным геномом и всегда имеет дефектные частицы. Эти дефектные частицы, как считают вирусологи В. М. Жданов, Е. Н. Контарович-Прокудина, играют важную роль в формировании вирусной инфекции, развитии вирусной персистенции и в других процессах, способствующих сохранению в природе данного вируса. Этим отличается вирусная популяция от любой популяции организмов, начиная с бактерий, грибов, простейших.

Большинство (80 %) вирусов человека и животных являются РНК-содержащими. Геномы РНК-вирусов – преимущественно линейные молекулы, которые короче молекул ДНК у ДНК-содержащих вирусов.

Вирусы существуют в двух физических состояниях: это внеклеточная форма (стадия покоя) и внутриклеточная, или репродуцирующая (вегетативная), форма.

Вирус внеклеточной формы получил название вирусной частицы (синонимы – вирион, вироспора). В этой форме вирус сохраняет свою генетическую информацию, переходя от хозяина к хозяину, из клетки в клетку. Внутриклеточная форма – вегетативный вирус, комплекс вирус–клетка. Кроме этих форм выявлены особые формы – вириды. Это патогены растений. Вирусы представляют собой субклеточные формы жизни, обладают собственным генетическим материалом (геномом), имеют свойства живого, но не способны к самостоятельному образу жизни. Они являются облигатными паразитами, обладающими строгой специфичностью к своему биологическому хозяину.

Архитектоника вирусов неклеточной формы жизни иная, чем клеточных форм. Природа «позаботилась», чтобы они выжили в биосфере, приспособились к внутриклеточному существованию в клетках определенных хозяев. В связи с этим вначале их классифицировали на вирусы позвоночных и бес-

позвоночных (насекомых) животных, вирусы растений (фитопатогенные вирусы), вирусы человека, вирусы бактерий (бактериофаги). Отличительная особенность вирусов по сравнению с другими клеточными формами жизни состоит в том, что у них геном представлен либо ДНК, либо РНК, поэтому различают ДНК-содержащие вирусы и РНК-содержащие вирусы. У вирусов животных и бактерий геном представлен либо ДНК, либо РНК. У вирусов растений геном содержит РНК. В последнее время у отдельных вирусов растений (вирус мозаики капусты) обнаружена ДНК.

Важной особенностью является существование двух групп вирусов: первая представлена вирионами с фрагментированным геномом (буньявирусы, реовирусы, миксовирусы), у которых геном состоит из нескольких фрагментов; вторая – вирусами с разобренным геномом. Для вирусов с фрагментированным геномом характерно наличие в популяциях неполных, дефектных вирионов, содержащих неполные комплекты фрагментов генома. Если несколько неполных, дефектных вирионов, содержащих в сумме полный комплект фрагментов генома, попадает в клетку, то развивается инфекция.

У РНК-содержащих вирусов структура отличается большим разнообразием. Однонитевые линейные РНК у вирусов кори, свинки, полиомиелита, гепатита А различаются по молекулярной массе, способности связываться с рибосомами. РНК вируса полиомиелита способна одновременно связываться с рибосомой и направлять синтез белка, т. е. обладает свойством информационной РНК. РНК вируса кори (негативный геном) не способна непосредственно связываться с рибосомами, не транслируется и не выполняет информационной функции. Матрицей для синтеза дочерних молекул РНК служит не родительская молекула РНК, а ее комплементарная копия, которая синтезируется на матрице родительской геномной РНК при участии ферментов транскрипции, содержащихся в вирионе.

Однонитевая РНК вируса гриппа содержит 8 фрагментов, каждый из которых представляет собой отдельный ген. РНК буньявирусов (возбудителей геморрагических лихорадок) имеет кольцевую форму, РНК ротавирусов (возбудителей гастроэнтеритов) – двухнитевую фрагментированную. К РНК-геномным вирусам относятся вирусы полиомиелита, краснухи, энцефалитов, бешенства, ящура и др. Установлено, что у ряда РНК-содержащих вирусов геном состоит более чем из одной молекулы РНК (рео-, миксо-, онковирусы).

РНК-геномные вирусы – реликтовая форма, особое направление генома. Нуклеиновый состав двухнитевой РНК у вирусов соответствует правилу Чартафа для ДНК, т. е. количество пуринов равно количеству пиримидинов:

$$\frac{\Gamma + \Pi}{A + T} = 1.$$

Среди РНК-геномных вирусов имеются две группы: вирусы с непрерывным геномом и вирусы с прерывистым (фрагментированным) геномом. Вирусы с непрерывным геномом состоят из одной молекулы РНК, а виру-

сы с прерывистым геномом РНК физически и функционально разделяются на несколько фрагментов, каждый из которых соответствует обычно индивидуальному гену (геном вируса гриппа содержит 8 фрагментов-генов). Вирусы обладают тропизмом (сродством) к определенным клеткам, тканям, органам хозяина. Различают политропные, висцеротропные (лат. *viscera* – внутренний, относящийся к внутренним органам), нейротропные, дерматотропные, пневмотропные и другие вирусы (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Характеристика вирусов

Болезнь	Размеры вируса, нм	Культура ткани, тельца	Резервуар вируса	Переносчик	Восприимчивые животные	Авторы, впервые описавшие вирус или болезнь
Корь	70–140	+	Человек	–	Обезьяны, шенки	Гольдберг и Андерсон (1911)
Свинка (паротит)	90–135	+	Человек	–	Обезьяны	Джонсон и Гудпасчур (1934)
Эпидемический (инфекционный) гепатит	30–45	–	Человек	–	Морские свинки	В. М. Жданов (1948), Хавенс (1947)
Сывороточный гепатит	30–45	–	Человек	–		Фокс Олифант и др. (1943–1943), Хавенс (1947)
Инфекционный мононуклеоз (железистая лихорадка Пфейффера), т. е. воспаление затылочных, шейных лимфоузлов	50	–	Человек	–		Пфейффер (1889), Пауль и Буннель (1932)
Инфекционная анемия	18–50		Лошадь	–	Кролики	Валле и Карре (1904)
Желтая лихорадка	18–25	–	Человек, обезьяна	Комары <i>Aedes aegyti</i>	Обезьяны, белые мыши	Рид и др. (1911)
Лихорадка долины Рифт	20–35	+	Рогатый скот	Комары <i>Taeniorynchus</i>	Обезьяны, белые мыши	Гудзон и Гарнхэм (1931)
Лихорадка Денге (7-дневная лихорадка)	17–25	–	Человек, обезьяна	Комары <i>Aedes aegyti</i>	Молодые мыши	Эшберн и Крейг (1907)
Лихорадка паппатачи	40–60	+	Человек	Комары <i>Phlebotomus</i>		Дэрт, Франц и Таусинг (1909)
Геморрагическая лихорадка	35–40	+/-	Грызуны	Клещи	Обезьяны, белые мыши	М. П. Чумаков (1944–1946)
Натуральная оспа (variola vera)	350	Тельца Гварниери		Человек	Обезьяны, кролики, морские свинки, белые мыши	Пашен (1906, 1907)

Болезнь	Размеры вируса, нм	Культура ткани, тельца	Резервуар вируса	Переносчик	Восприимчивые животные	Авторы, впервые описавшие вирус или болезнь
Коровья оспа (vaccine F, cowpox)	255	+		Рогатый скот	Обезьяны, кролики, морские свинки, белые мыши	Д. Дженнер (1795)
Ветряная оспа – герпес зостер (varicella – herpes simplex)	145–250	Тельца Тицциера и Липшютца		Человек	Обезьяны	Липшютц (1921)
Герпес обычный (herpes simplex)	100–150	Тельца Коудри		Человек	Кролики	Левадити и др. (1920)
Эпидемическое воспаление конъюнктивы (kerato-conjunctivitis epidemica)	20–50			Человек	Кролики, морские свинки	Сандерс и Александер (1943)
Афтозный стоматит (aphthae epizoticae)	10–12			Рогатый скот, свинки	Морские свинки	Леффлер и Фрош (1898)

Размеры вирусов. Вирусы по размерам занимают промежуточное положение между сложнейшими химическими веществами (полимерами, макромолекулами) и простейшими организмами (бактериями, хламидиями, микоплазмами, риккетсиями). Они находятся на границе живого и неживого. В науке они используются для познания молекулярных основ жизни. Вирусы имеют ультрамикроскопические размеры, поэтому их можно изучать только с помощью электронной микроскопии. По величине вириона различают мелкие, средние и крупные вирусы.

Мелкие вирусы имеют размеры от 10 до 100 нм. К ним относятся вирус ящура (10–12 нм); вирус желтой лихорадки (22 нм); вирусы полиомиелита (70–90 нм); вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей; вирусы папилломы (45–55 нм); вирусы гепатита (42 нм); ретровирусы – Т-лимфоцитарные вирусы человека ВИЧ-I, ВИЧ-II, ВИЧ-III (80–100 нм); вирусы лейкоза КРС, птиц; вирус кори (70–140 нм); вирус паротита (90–135 нм); энтеровирусы (22–30 нм).

По размерам они близки к крупным молекулам белка (гемоглобина). Средние вирусы имеют размеры от 100 до 250 нм. К ним относятся вирусы бешенства (110–120 нм), гриппа (120 нм), герпеса (130–140 нм), кори (150 нм), простые бактериофаги.

К крупным вирусам (от 250 до 300–400 нм) относятся вирус табачной мозаики (300 нм), вирус оспы и осповакцины (260–350 нм). Сложные бактериофаги (Т2) имеют головку диаметром 50 нм и отросток 100–200 нм. Размеры вирусов определяют при электронной микроскопии и ультрацентрифугирова-

нии (по размерам пор в коллоидных фильтрах), по фотоснимкам в электронном микроскопе. Молекулярная масса вирусов зависит от их размера: вирус гриппа – $700 \cdot 10^6$ Да, вирус папилломы кролика – $25 \cdot 10^6$, вирус осповакцины – $8500 \cdot 10^6$, вирус герпеса – $(84-160) \cdot 10^6$ Да.

Форма и структура вирусов. Вирусы различаются геометрическими формами. Большинство из них имеет сферическую, кубическую, палочкоподобную форму, реже нитечатую (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Морфотипы вирусов

Форма вирусов	Вирусы
Сферическая	Вирусы полиомиелита, гриппа, ящура, герпеса, оспы, птиц, папилломы кроликов, лейкоза мышей, кур, ароо-вирусы огуречной мозаики I, верхушечного хлороза махорки, мозаики гвоздики, вируса некроза табака, вирус кустистой карликовости томатов и др.; мелкие бактериофаги, вирусы, поражающие грибы, водоросли, беспозвоночных животных (включая насекомых)
Палочковидная	Вирусы табачной мозаики, мозаики томатов, огуречной мозаики 2, вирусы картофеля х, у, z, вирусы желтухи и другие фитопатогенные вирусы
Пулевидная	Вирусы бешенства, везикулярного стоматита
Кубическая	Вирусы оспы, натуральной оспы, папилломы человека и животных, аденовирусы, энтеровирусы, реовирусы
Сперматозоидная	Сложные фаги, вирус азиатской чумы птиц (болезнь Ньюкасла)
Нитевидная, изогнутые вирусные частицы в форме запятой	Фитопатогенные вирусы: стрик гороха, желтуха свеклы, ДНК-бактериофаги
Полиморфная (сферическая, нитевидная)	Вирус гриппа

Сферическую форму вириона имеют вирусы гриппа, ящура, полиомиелита, герпеса, кори, паротита, оспы птиц, папилломы кроликов, арбовирусы, вирусы лейкоза мышей, кур, вирус некроза табака, огуречной мозаики, вирус кустистой карликовости томатов, мелкие вирусы, которые поражают беспозвоночных животных (в том числе насекомых), грибы, водоросли.

Палочкоподобная форма характерна для многих фитопатогенных вирусов (вирус табачной мозаики, мозаики помидор, огуречной мозаики, вирусы картофеля х, у, z, вирусы желтухи и др.). Пулеобразная форма присуща вирусам бешенства и другим рабдовирусам (семейство *Rabdoviridae*, род *Lyssavirus*), вирусам везикулярного стоматита (род *Visiculirus*).

Кубическая форма характерна для вирусов оспы, осповакцины, вируса папилломы человека и животных, аденовирусов, энтеровирусов, реовирусов (*reo* – от *respiratoris enteris orphans*). Реовирусы поражают одновременно органы дыхания и пищеварения.

Для вирусов характерна не только определенная форма, но и соответствующая структура и химический состав. Каждая вирусная частица (вирион – поко-

ящаяся форма вируса) представляет собой стерно-метрические тела. Вирионы состоят из наружного белкового чехла, названного капсидом (лат. *capsa* – ящик), в который упакован геном вируса; каждый вирус имеет только одного типа нуклеиновую кислоту – ДНК или РНК. Для репродукции вируса необходима только нуклеиновая кислота. Вирусы не способны воспроизводиться (размножаться) вне живой клетки; их репродукция происходит в клетке-хозяине. Вне клетки-хозяина вирус существует в виде вирусной частицы (вириона) – нуклеокапсиды, представляющей собой капсид, внутри которого находится кислота.

Капсид обеспечивает вирусу морфологическую автономность и выполняет защитную функцию, оберегая находящийся внутри него геном от воздействия неблагоприятных факторов. Капсид состоит из определенного количества белковых структурных единиц (капсомеров), которые кодируются геномом вируса (ДНК или РНК). Каждый капсомер образован из повторяющихся идентичных или неидентичных белковых молекул. В составе капсида кроме структурных белков имеются ферментные белки.

Структурные (морфологические) единицы капсида – капсомеры могут состоять из одной или нескольких белковых молекул, 2, 3, 5, 6 (димеры, тримеры, пентомеры, гексомеры) и более белковых субъединиц. Белковые молекулы, образующие выступы в пегшосе (липопротеидной оболочке), называют тепломерами. Капсомеры в составе капсида удерживаются нековалентными (электрон-атомными) связями. Капсиды некоторых вирусов разрушаются 1 М раствором хлористого кальция (CaCl) или хлористого натрия (NaCl), что свидетельствует о наличии электростатического взаимодействия между структурными единицами. Другие капсиды чувствительны только к детергентам, что указывает на гидрофобную природу связей. У наиболее просто организованных вирусов капсид состоит из идентичных молекул белка, число которых у разных вирусов различно. Например, у вируса табачной мозаики капсид состоит из 2130 идентичных капсомеров. Капсид самого мелкого икосаэдрического вируса состоит из 12 капсомеров. У вируса полиомиелита он состоит из 32 капсомеров, у аденовируса – из 352. Вирус герпеса имеет 162 капсомера, аденовирус – 252, вирус полиомиелита – 60. Известен вирус насекомых, капсид которого равен 1472 капсомерам. Число капсомеров – величина постоянная для вирусов, от него зависит размер вируса.

По архитектуре вирионов различают два типа симметрии у вирусов: спиральную и кубическую. Спиральный тип симметрии имеет большая часть вирусов, которые поражают растения, а также некоторые бактериофаги. Кубический тип симметрии имеют многие вирусы, которые инфицируют человека (аденовирусы, вирус полиомиелита и др.) и животных (вирус ящура и др.). При спиральном типе симметрии нуклеиновая кислота в капсиде вируса находится в виде нитевидной спирали, а при кубическом типе симметрии – в форме изометрической (греч. *isos* – равный, подобный) структуры. При спиральной симметрии капсомеры укладываются вокруг каждого витка спира-

ли и вирион имеет палочкоподобную форму. При изометрической симметрии нуклеиновые кислоты в капсиде свернуты в клубок, вирусы имеют сферическую форму (на самом деле они имеют форму многогранника). Капсомеры в капсиде укладываются в геометрически правильные фигуры, образующие многогранники: четырех-, шести-, восьми-, двенадцати-, двадцатигранники с трехугольными гранями. Чаще вирусы икосаэдры – двадцатигранники, тело вируса (вириона) ограничено 20 равносторонними треугольниками, имеющими 12 вершин. По принципу икосаэдра построены многие вирусы: ящура, полиомиелита, аденовирусы, онкогенные вирусы. Капсид икосаэдра состоит из капсомеров двух типов: в вершинных располагаются пентомеры (попоны), состоящие из 5 белковых мономеров, остальную поверхность и границы ребра образуют гексомеры (гексоны), состоящие из 6 мономеров. Из этих асимметричных элементов складывается многогранник вириона с кубической симметрией. Построение капсида из капсомеров следует законам кристаллографии; в соответствии с этим наименьший икосаэдрический капсид должен состоять из 12 пентонов, следующий по величине – из 12 пентонов и 20 гексонов. Принцип построения капсида из множества идентичных субъединиц гарантирует максимальный эффект при минимуме генетического материала; масса нуклеиновой кислоты у многих вирусов незначительна, цепи ДНК и РНК так коротки, что содержащейся в них информации хватает для кодирования лишь немногих ферментов при репродукции вируса в клетке-хозяине. Палочко- и нитевидные вирусы имеют спиральный тип симметрии, сферические – кубический (тетраэды – четырехгранники, додекаэдры – двенадцатигранники, икосаэдры – двадцатигранники).

Известно два типа палочковидных вирусов. Один из них имеет форму твердого цилиндра со спиральной упаковкой нуклеиновой кислоты. Такую форму палочек имеют вирусы табачной мозаики. Геном вируса представляет собой одноцепочечную РНК. Для многих вирусов растений характерна форма длинных и изогнутых палочек, которые напоминают нить, способную эластично изгибаться и переплетаться, что обусловлено неполной эквивалентностью (лат. *aeguvilens* – равнозначный, равноценный) белковых субъединиц. Нитеподобная форма характерна для фитопатогенных РНК-вирусов и ДНК-содержащих бактериофагов.

Вирусы условно разделяют на простые и сложные. Простые вирусы состоят из капсида и нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) и имеют палочковидную, нитевидную или сферическую форму.

У наиболее просто организованных вирусов капсид состоит из идентичных молекул белка, число которых у разных вирусов разное. Количество капсомеров в капсиде, как уже отмечалось, величина постоянная для вирусов. У вируса табачной мозаики капсид состоит из 2130 идентичных капсомеров. Они расположены по винтовой линии и образуют полый цилиндр. Каждый капсомер представлен одной молекулой полипептида из 158 аминокислот. В пустом цилиндре между капсомерами находится РНК, которая тоже идет

по винтовой линии. У сложноорганизованных вирусов, к которым относятся тогавирусы (вирусы энцефалита человека и животных), ортомиксовирусы (вирусы гриппа), парамиксовирусы (вирусы оспы), герпесвирусы, имеется внешняя оболочка – суперкапсид, или пеплос. Белковые молекулы, которые образуют выступы в пеплосе, называются пепломерами (ворсинками), они служат для адсорбции вируса на поверхности клетки-хозяина. Пеплос состоит из липопротеидов и гликопротеидов. Липопротеиды (20–40 %) пеплоса включают фосфолипиды, холестерин, нейтральные жиры и др. Суперкапсиды формируются за счет фрагмента цитоплазматической мембраны клеток-хозяев в момент сборки и выхода вируса из них. Ворсинки пеплоса миксовирусов обладают гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Структурным компонентом ворсинок миксовирусов является белок гемагглютинин, ответственный за агглютинацию эритроцитов. Вирусная нейраминидаза, или силаза, относится к энзиматическим (ферментным) белкам. Она разрушает мембрану клетки. В состав пепломеров входят также гликолипопротеиды (10–13 %), нейроминовая (сиаловая) кислота, углеводный компонент определяется клеткой-хозяином. Нуклеокапсид без внешней оболочки («голый») имеют вирусы табачной мозаики; вирусы, вызывающие образование бородавок; аденовирусы и др. Геном вирусов заключен в капсиде. Зрелый вирион содержит только один тип нуклеиновой кислоты. У одних вирусов геном состоит из ДНК, у других – из РНК. Содержание нуклеиновых кислот у разных вирусов различно. У РНК-содержащих вирусов РНК составляет от 0,8 до 40 %, у ДНК-содержащих вирусов ДНК – от 7 до 40 % массы вириона. Молекулярная масса РНК у мелких вирусов составляет 1 млн Да, т. е. молекула РНК содержит до 3 тыс. нуклеотидов, а у крупных вирусов (вирус оспы) молекулярная масса ДНК равна 250 млн Да, т. е. количество нуклеотидов в 250 раз больше. Молекулярная масса вирусного белка составляет от 10–15 до 150–200 тыс. Да, что соответствует 1–2 тыс. аминокислотных остатков. Белки защищают нуклеиновые кислоты и определяют ферментативные и антигенные свойства вируса. Вирусы-гаплоиды содержат одну молекулу ДНК или РНК, что является одной из их уникальных биологических особенностей. У вирусов отсутствует половой процесс, а воспроизведение их происходит путем репродукции генетического материала вследствие репликации нуклеиновых кислот в инфицированных вирусом клетках-хозяевах.

Генетический материал у разных вирусов имеет разную физическую структуру. ДНК у одних вирусов двухцепочечная линейная (вирус оспы, герпеса, аденовируса), у других – одноцепочечная кольцевая (вирус аденосателлита), у третьих – двухцепочечная кольцевая (вирус гепатита В). Большая часть РНК-геномных вирусов имеет одноцепочечную РНК. В 1962 г. впервые открыта двухцепочечная РНК в составе вириона реовирусов, а затем и у других РНК-геномных вирусов. За редким исключением РНК вирусов имеет линейную структуру.

Среди РНК-геномных вирусов имеются две группы: вирусы с непрерывным геномом и вирусы с прерывистым (фрагментарным) геномом. Вирусы

с непрерывным геномом состоят из одной молекулы РНК, а с прерывистым – физически и функционально разделены на несколько фрагментов. Каждый фрагмент соответствует индивидуальному гену. У РНК-содержащих вирусов растений генетический материал размещен у разных вирионов в виде фрагментов. Такие вирусы называются комплементарными многокомпонентными вирусами – ковирусами. Вирионы, которые содержат отдельный фрагмент генома, не обладают инфекционностью. Только совместное действие всех фрагментов генома может вызывать инфекцию. Генетический материал может быть размещен в двух и более вирионах (например, вирус мозаики клевера, табака). Инфекционной единицей ковируса является сгруппированность нескольких вирионов, каждый из которых содержит разные фрагменты РНК ковируса. У вирусов растений геном содержит РНК. У вирусов животных геном представлен либо ДНК, либо РНК. В последнее время у отдельных вирусов растений (вирус мозаики капусты) обнаружена ДНК. Большинство (80 %) вирусов человека и животных являются РНК-геномными вирусами. Одноцепочечная РНК вируса гриппа содержит 8 фрагментов, каждый из которых представляет собой собственный ген. РНК ротавируса – возбудителя гастроэнтеритов – двухцепочечная (фрагментированная).

Разнообразие генетического материала у вирусов резко отличает их от других форм жизни (человек, животные, растения, грибы, бактерии), у которых геном представлен только двухцепочечной ДНК, а РНК, являясь только посредником (messenger) между ДНК и рибосомами, в которые доставляется генетическая информация о синтезе белка, всегда является одноцепочечной. Данные о разнообразии форм генетического материала у вирусов легли в основу концепции, согласно которой природа на вирусах будто бы «экспериментировала», отбирая из всех возможных форм молекулы, несущие генетическую информацию. Наиболее надежная форма – двухцепочечная ДНК: одна из цепочек несет смысловую нагрузку, а вторая стабилизирует генетическую структуру генома. Такая двухцепочечная ДНК стала основой генома всех эукариот и прокариот.

Молекулярная масса ДНК-вирусов варьируется от $1,6 \cdot 10^6$ Да (одноцепочечная у фага УХ174, кодирует 9 белков) до $1,7 \cdot 10^6$ Да у крупных вирусов (осповакцина, вирус герпеса), у РНК-вирусов – от $1,7 \cdot 10^6$ (у пикорновирусов) до $7 \cdot 10^6$ Да (у ретровирусов).

Вирусный геном несет информационную программу для самовозобновления вируса в клетках-хозяевах. Однако емкость этого генома небольшая. В состав генома малых вирусов входят от 3 до 30 генов, а у крупных вирусов – до 300 генов (вирус оспы имеет более 100 генов). Кодирование капсидных белков и белков ферментов происходит с помощью триплетного кода, который универсален для всего живого, включая вирусы.

Ген у вирусов – единица структурной и функциональной генетической информации – представляет собой участок РНК или ДНК. Продуктами индивидуальных генов являются вирус-индуцированные полипептиды, кото-

рые синтезируются в зараженной клетке и участвуют в инфекционном цикле, а также структурные белки и ферменты, которые входят в состав вириона. Геном одних вирусов имеет уникальную последовательность генов (с фиксированными началом и концом), геном других представляет собой кольцевые перестановки. Геном управляет репродукцией (воспроизведением) вирионов. Геном у вирусов гаплоидный, т. е. в капсиде имеется только одна молекула ДНК или РНК. Вирусный геном состоит из уникальных структурных генов, кодирующих белки и белки-ферменты, что обеспечивает самовозобновление вируса в клетке.

У вирусов структурные гены составляют весь геном, у них отсутствуют регуляторные гены и системы регуляции активности генома, которые характерны для более высоких ступеней организации форм жизни.

Уникальность вирусов, отличающая их от всех клеточных форм жизни, не только в том, что у одних из них геном представлен ДНК, а у других – РНК, но и в том, что они имеют разную физическую структуру (одно-, двухцепочечные молекулы нуклеиновых кислот). Вирусы поражают своей изобретательностью в стратегии размножения, репродукции вирусного генома, синтеза информационных РНК, которые у разных вирусов животных различны. В соответствии с этим выделяют пять групп вирусов.

1. РНК-геномные вирусы, не содержащие транскриптазу. К ним относят пикорнавирусы (энтеровирусы), риновирусы, астровирусы, арбовирусы, вирусы энцефалитов, вирусы желтой лихорадки. Все они являются одноцепочечными, плюс-нитевыми, так как их РНК в зараженных клетках-хозяевах функционирует как информационная РНК, т. е. сам геном вируса выполняет функции РНК, а такие вирусы принято называть вирусами с позитивным геном. У них нет необходимости в акте транскрипции для синтеза вирусоспецифических белков, и комплементарная минус-цепочка синтезируется на их РНК и используется исключительно как матрица в репликации. Поэтому транскрипцию как самостоятельный процесс у этих вирусов не выделяют.

2. РНК-геномные вирусы, содержащие транскриптазу. К ним относят РНК-одноцепочечные (линейные) рабдовирусы, орто- и парамиксовирусы, буньявирусы, аренавирусы. Это однонитевые РНК-минус-нитевые вирусы с негативным геномом. Характерным для них является то, что геномная РНК выполняет две матричные функции: 1) для транскрипции; 2) для репликации. Для синтеза РНК должен транскрибироваться вирусный геном, а в клетке-хозяине соответствующие ферменты отсутствуют; все вирусы с негативным геномом содержат в вирионе кроме вирусного генома фермент транскриптазу. Транскрипция – первое событие после проникновения вируса в клетку, в результате которого накапливаются активные моноцистронные цепи (позитивные или плюс-цепи), кодирующие один белок. Репликацию (воспроизводство вируса) начинают новосинтезированные белки, катализирующие образование плюс-цепи, которая служит матрицей для синтеза геномной минус-РНК. Главное в репликации вирусов с негативным геномом заключается в том, что геномная РНК

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	5
Часть 1. Вирусы (царство Vira)	8
1.1. История открытия и изучения вирусов	8
1.2. Природа вирусов. Сущность их жизни	15
1.3. Репродукция вирусов	28
1.4. Классификация вирусов	40
1.5. Таксономическое описание семейств и родов вирусов человека и животных ..	46
1.5.1. ДНК-геномные вирусы	46
1.5.2. РНК-геномные вирусы	57
1.5.3. Онкогенные вирусы	97
1.6. Генетика вирусов	102
1.6.1. Изменчивость вирусов	107
1.6.2. Происхождение вирусов	118
1.6.3. Эволюция вирусов	134
1.6.4. Роль вирусов в биосфере. Экология вирусов	153
1.6.5. Особенности популяционной структуры вирусов	158
1.7. Патогенез вирусных инфекций	181
1.7.1. Проникновение вируса в организм хозяина	181
1.7.2. Первичная репликация вируса	182
1.7.3. Распространение вируса в организме	183
1.7.4. Сродство вирусов к клеткам и тканям и повреждение клеток	183
1.7.5. Иммунный ответ и другие факторы защиты организма	186
1.7.6. Персистенция вируса, латентные и медленные инфекции	188
1.8. Бактериофаги (вирусы бактерий)	190
1.9. Иммуитет и его особенности при вирусных инфекциях	195
1.9.1. Теории иммуитета	197
1.9.2. Эволюционные приобретения естественных защитных факторов орга- низма	201
1.9.2.1. Система иммуитета кожи	202
1.9.2.2. Система иммуитета слизистых оболочек	203
1.9.2.3. Фагоциты	204
1.9.2.4. Компоненты системы комплемента	207
1.9.2.5. Лизоцим	215
1.9.2.6. Интерфероны	217
1.9.3. Противовирусный иммуитет и нормальные клетки-киллеры	220
1.9.4. Особенности иммуитета при вирусных инфекциях	224
1.9.5. Биологическая стратегия избегания вирусами иммунологического контроля	229

1.10. Типы противовирусных вакцин	231
1.11. Разработка противовирусных вакцин для животных в Беларуси	237
1.11.1. Антирабические вакцины	237
1.11.1.1. Вакцина антирабическая жидкая культуральная инактивированная сорбированная из штамма 71 БелНИИЭВ-ВГНКИ «Белраб»	240
1.11.1.2. Вакцина антирабическая сухая культуральная инактивированная сорбированная из штамма 71 БелНИИЭВ-ВГНКИ «Рабириф»	251
1.11.1.3. Вакцина для пероральной вакцинации диких плотоядных животных против бешенства	259
1.11.2. Вакцина жидкая культуральная инактивированная сорбированная против бешенства и парвовирусного энтерита собак «Парвораб»	274
1.11.3. Вакцины для профилактики вирусных респираторных и желудочно-кишечных инфекций	284
1.11.3.1. Общие подходы к конструированию вакцин для профилактики вирусных респираторных и желудочно-кишечных инфекций телят	284
1.11.3.2. Подбор, селекционирование и отработка режимов культивирования вакцинных штаммов вирусов крупного рогатого скота для конструирования вакцин	286
1.11.3.3. Оработка способов совместного и раздельного культивирования вирусов	293
1.11.3.4. Изучение антигенной активности аттенуированных штаммов инфекционного ринотрахеита, диареи, парагриппа-3, рота- и коронавирусов на лабораторных и сельскохозяйственных животных	297
1.11.3.5. Разработка живых моновакцин против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи и парагриппа-3 крупного рогатого скота	298
1.11.3.6. Разработка живых ассоциированных вакцин против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи и парагриппа-3 крупного рогатого скота	315
1.11.3.7. Разработка инактивированных вакцин против вирусных пневмоэнтеритов крупного рогатого скота	334
1.11.3.8. Разработка рекомбинантной вакцины против инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи крупного рогатого скота с использованием спонтанно персистированных геномаи вирусов штаммов бактерий	361
Часть 2. Прионы (новые эволюционные формы патогенов человека и животных)	371
2.1. Историческая справка	371
2.2. Общая характеристика возбудителей	373
2.3. Структура и синтез прионного белка	377
2.4. Устойчивость прионов к физико-химическим факторам	380
2.5. Антигенная структура возбудителя трансмиссивной губкообразной энцефалопатии и методы получения иммунного ответа на введение прионного белка	381
2.6. Взаимосвязь возбудителей губкообразных энцефалопатий человека и животных	383
2.7. Клинические признаки при скрепи овец и коз	385
2.8. Клинические признаки при губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота	386
2.9. Клинические признаки при трансмиссивной энцефалопатии норок	387
2.10. Клинические признаки при губкообразной энцефалопатии кошек	387
2.11. Современные методы диагностики прионных инфекций (трансмиссивных губкообразных энцефалопатий)	388
2.11.1. Гистологический метод	388
2.11.2. Иммуногистохимический метод	389

2.11.3. Электронная микроскопия	390
2.11.4. Иммунологические методы	390
2.11.5. Альтернативные методы диагностики	393
2.12. Мониторинговые исследования губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота в Беларуси	394
2.13. Лечение губкообразных энцефалопатий человека и животных	397
2.14. Культивирование прионов на культурах клеток	397
2.15. Меры борьбы и профилактики губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота в Беларуси	398
Заключение	399
Литература	404
Содержание	424