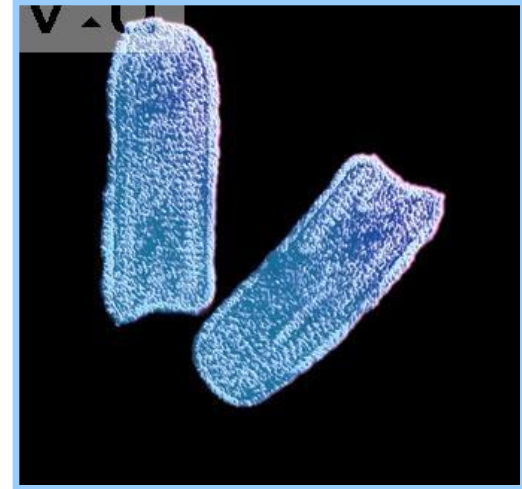




Лекція №20

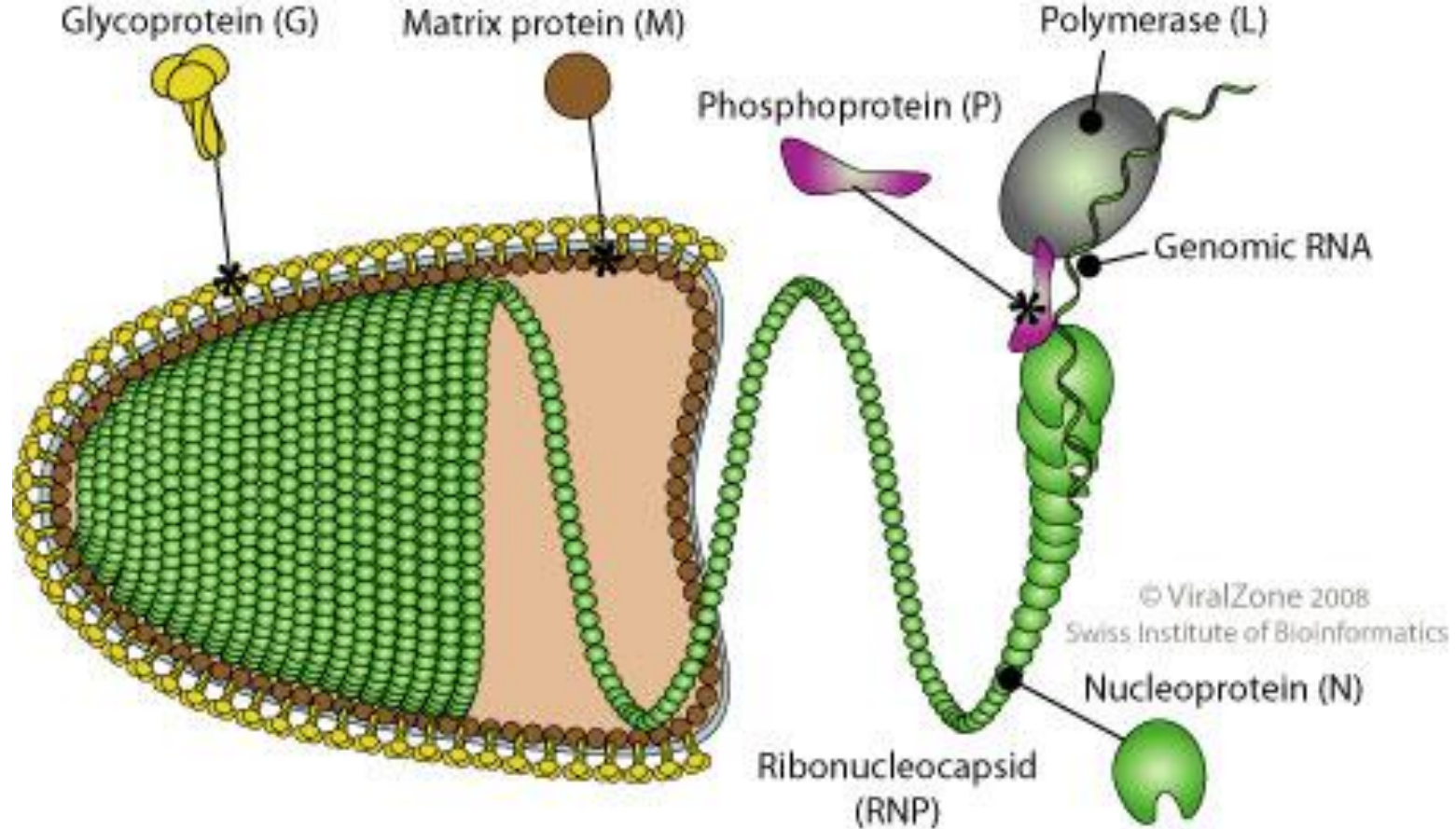
Родина Rhabdoviridae

Морфологія вірусних часток
Фізико-хімічні властивості
Особливості реплікації
Патогенез
Особливості епідемічного процесу
Діагностика
Профілактика



Родина Rhabdoviridae

1. Рід **Cytorhabdovirus**
2. Рід **Ephemerovirus** – вірус ефемерної лихоманки ВРХ, вірус річки Аделаїда (птахи), вірус Беріма,
3. Рід **Lyssavirus** – вірус сказу, європейський рабдовірус кажанів 1, 2, вірус кажанів Лагос, вірус мокола, вірус дювенхейдж. та ін.
4. Рід **Novirhabdovirus** - вірус інфекційного гемапоетичного некрозу, вірус геморагічної септицемії (віруси райдужної форелі) та ін.
5. Рід **Nucleorhabdovirus**
6. Рід **Perhabdovirus** - рабдовірус карася, європейський рабдовірус вугря Х.
7. Рід **Sigmavirus** - вірус сігма (дрозофіла)
8. Рід **Sprivivirus** - вірус весняної віремії коропа, рабдовірусна хвороба мальків ління,
9. Рід **Tibrovirus** - вірус прибережної рівнини, вірус Тиборган (ВРХ, буйволи),
0. Рід **Tupavirus** – вірус тупаї (деревна землерийка), дурхам вірус (вірус австралійської лиски (*Fulica americana*)птахи)
1. Рід **Vesiculovirus** – вірус везикулярного стоматиту Індіана, Нью Джерсі, Алагос; вірус Чандіпура, вірус Мараба, вірус Кокал, вірус Пірі.
2. *Некласифіковані рабдовіруси* – вірус Фландерс, Моусса, Нгаїнган, Вонгабал та ін.



Віріони довжиною 100-430 нм та діаметром 45-100 нм.

Рабдовіруси хребтних мають кулеподібну чи конусоподібну форму, а рабдовіруси рослин – бацилоподібну форму (у фіксованих препаратах для ЕМ) та кулеподібну чи плейоморфну форму (у нефіксованих препаратах).

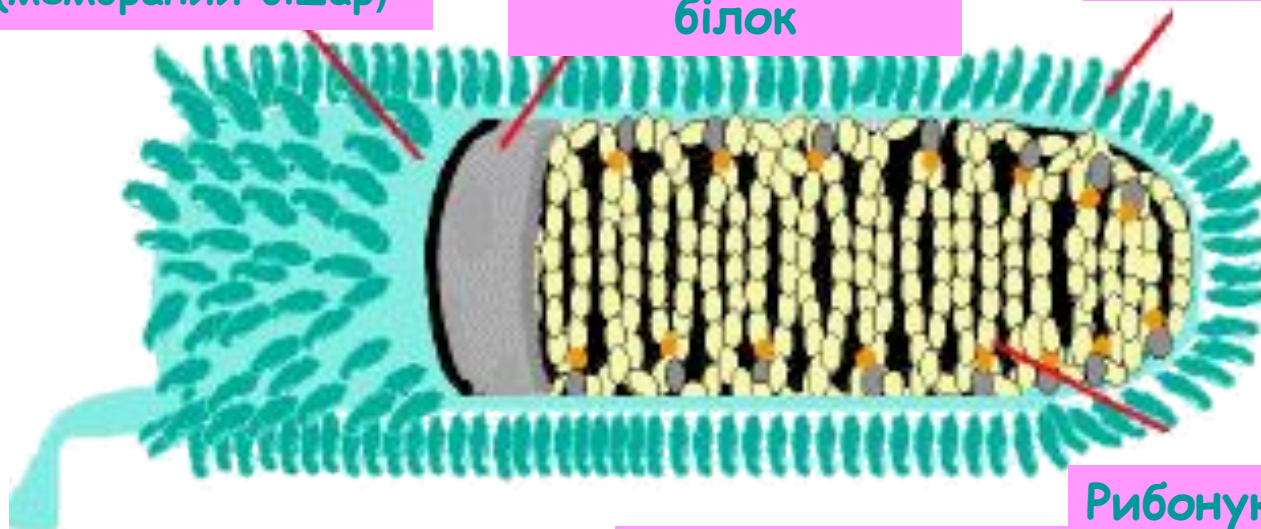
Пепломери довжиною 5-10 нм та 3 нм у діаметрі (тримери вірусного глікопротеїну G).

Нуклеокапсид діаметром 30-70 нм, має спіральну симетрію.

Оболонка
(мембраний бішар)

Матриксний
білок

Глікопротеїн

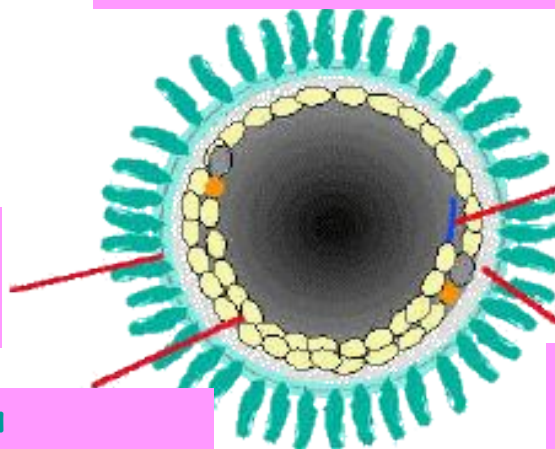


Рибонуклеопротеїн

Поперечний
перетин

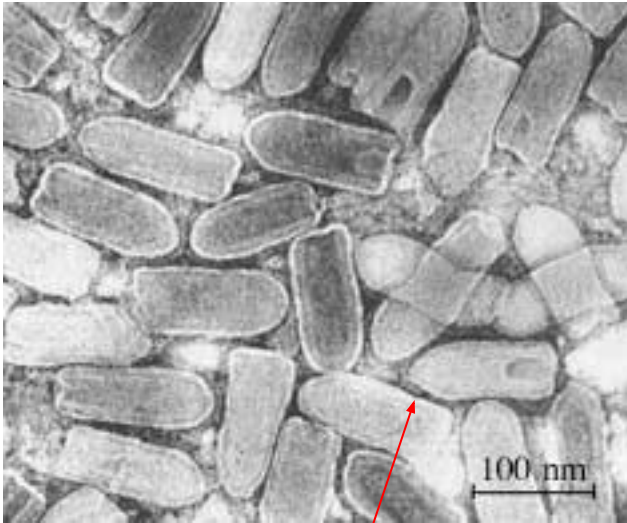
Оболонка
(мембраний бішар)

Рибонуклеопротеїн

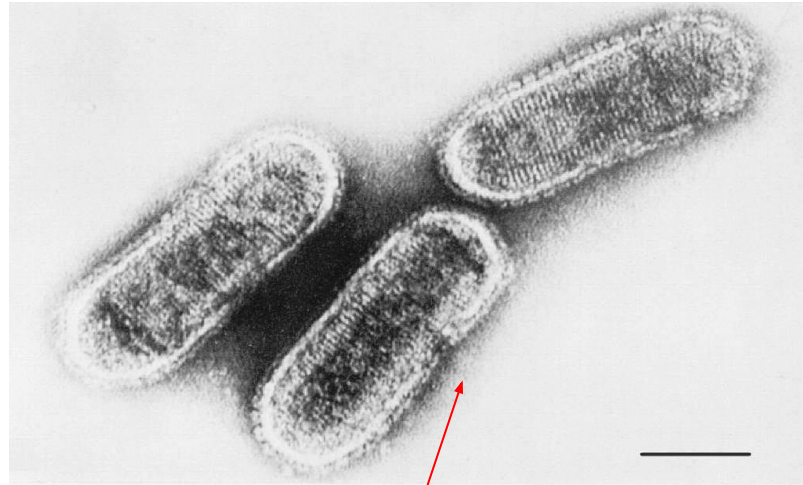


РНК

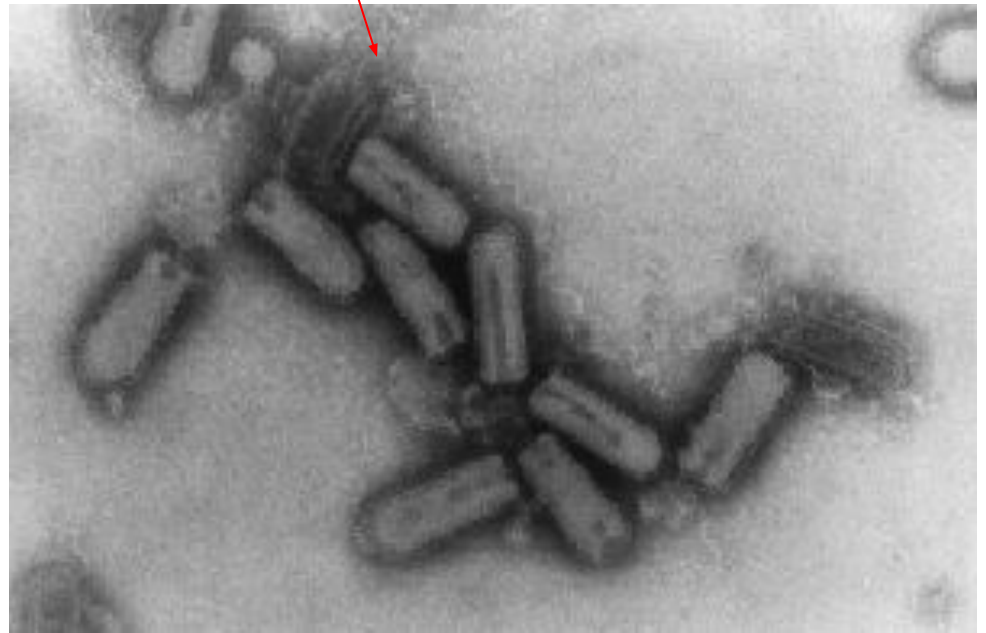
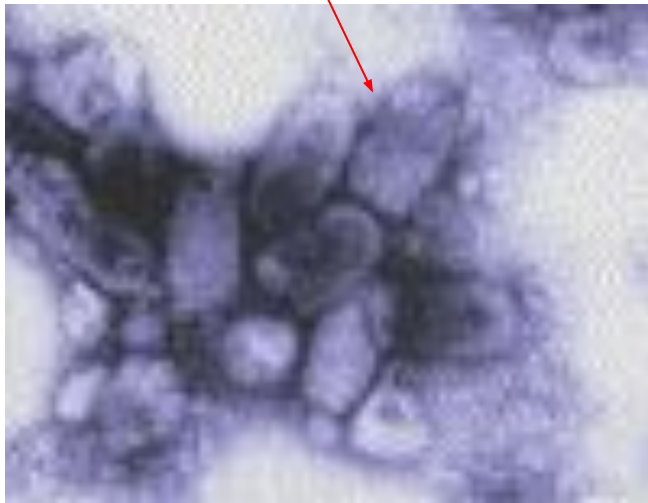
Матриксний білок



Вірус сказу

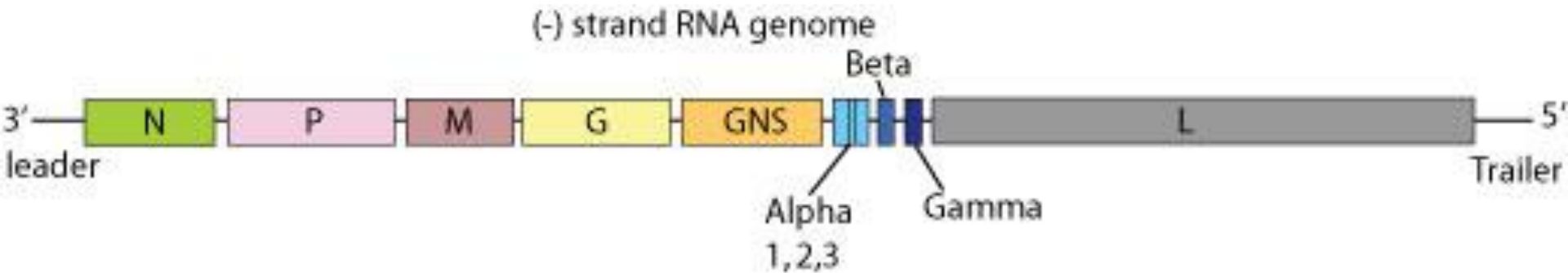


Вірус везикулярного стоматиту



Геном

Вірус сказу



12 тис.о.

РНК - лінійна, негативної полярності, займає 1-2% сухої маси віріону. На 5'- кінці РНК знаходиться трифосфат та на 3-кінці не має полі(А)-послідовності. На обох кінцях РНК розташовані інвертовані комплементарні послідовності.

У вірусній популяції до 5% часток мають повнорозмірну «+» РНК.

Білки

Віруси містять 5-9 структурних білків (L, G, N, P та M), 65-75% сухої маси віріону.

- Р білок (NS, M1 чи M2)
- М білок (M1 чи M2).
- Ферменти, виявлені у структурі віріонів, включають в себе РНК транскриптазу (L та Р білки), 5' –кепуючий фермент, гуаніл- та метил-трансферазу, протеїнкіназу (вірусну чи можливо клітинного походження), нуклеозидтрифосфатазу та нуклеотиддифосфаткіназу. Ці активності можуть бути пов'язані з функціонуванням L білка.

Білки

G поверхневий білок. Формує поверхневі глікопротеїнові шипи (тримери). Приблизно 1200 молекул G (400 тримерів) на 1 вірусну частку. Є трансмембранним білоком з N-кінцевою сигнальною послідовністю. Приймає участь у зв'язуванні з клітинним рецептором. Головний антиген

M матриксний білок. Переферичний мембранний білок, що формує внутрішній шар вірусної облонки.

N нуклеокапсидний білок. Головний структурний білок, що вкриває вірусну РНК, захищаючи її від нуклеаз, та утримує РНК у конформації, яка сприяє транскрипції.

L (великий) білок та NS (неструктурний, окрім того відомий як P (phospho)) білок разом формують РНК-залежну-РНК-полімеразу. Маса L білка – 240 кДа. Ген, що кодує L білок займає 60% геному.

Ліпіди

- Віріони містять близько 15-25% ліпідів, їх структура відповідає структурі ліпідів в ЦПМ клітини-хазяїна. З усіх ліпідів фосфоліпіди займають до 55-60%, стероли та гліколіпіди - 35-40%.
- G білок ковалентно зв'язаний з ліпідною оболонкою залишком жирної кислоти.

Вуглеводи

Віріони містять до 3% вуглеводів.

Фізико-хімічні властивості

6

- Маса віріону $300-1000 \times 10 \text{ Да}$.
- $S_{20w} = 550-1045 \text{ S}$ (у рослинних вірусів більше).
- Плавуча густина у градієнті щільності сахарози $-1,17-1,19$, а у градієнті хлориду цезію $1,19-1,2 \text{ г/см}^3$.
- Інфекційність вірусів швидко втрачається при 56°C , при УФ опроміненні чи рентгенівському опроміненні, а також під впливом органічних розчинників.
- Вірус сказу відносно терморезистентний: у тканинах при доступі повітря та при кім. температурі його біологічна активність зберігається до 2 тиж., а в замороженому вигляді - більше року. При 56°C , інфекційність втрачається за 1 год, а при 100°C - за 2 хв. Інактивується 1% розчином хлораміну Б, 1-2% розчином лізолу, сулеми, конц. розчинами лугів, кислот та ефіром, легко руйнується детергентами.

RABV: NCAM1, NGFR,
nAChR

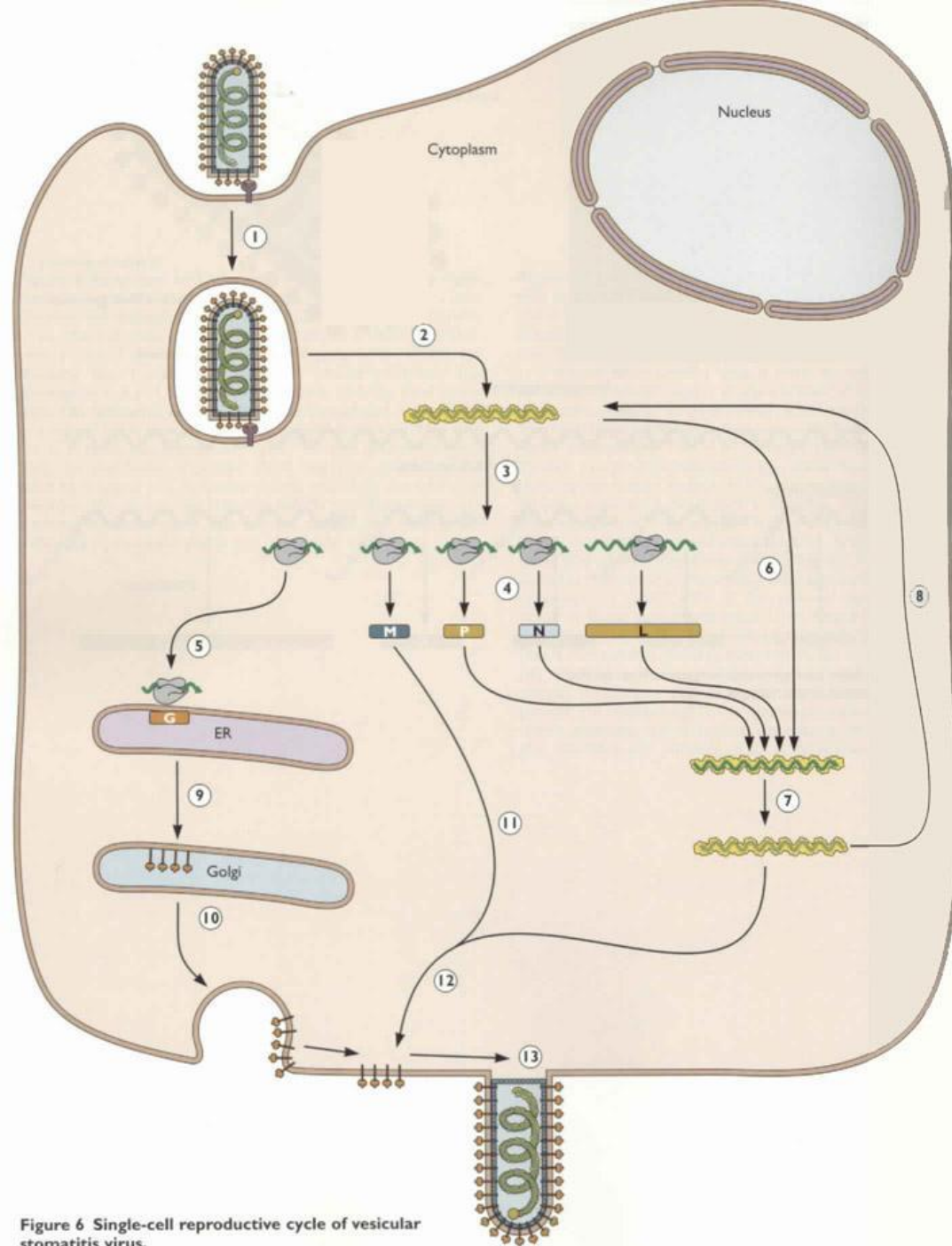
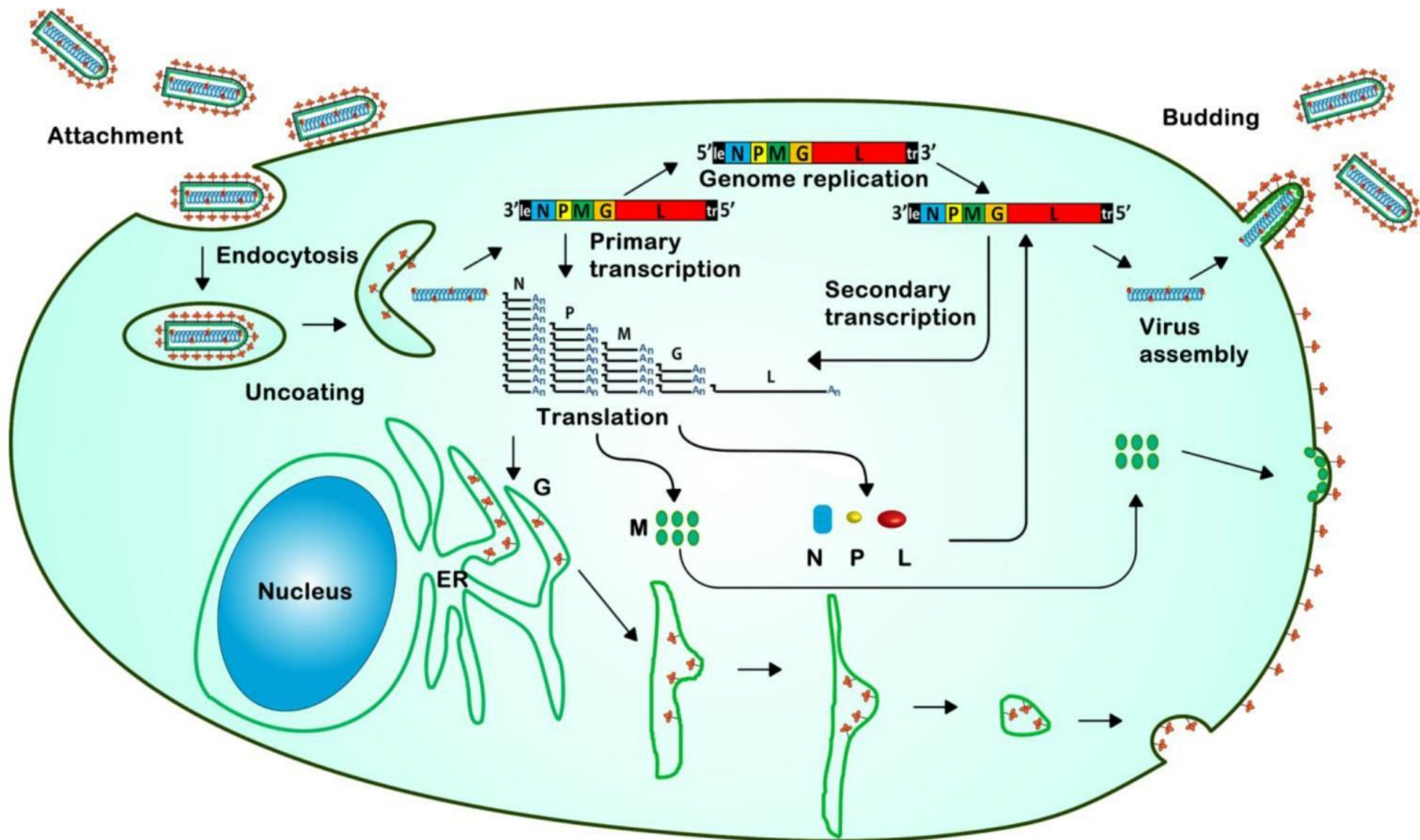
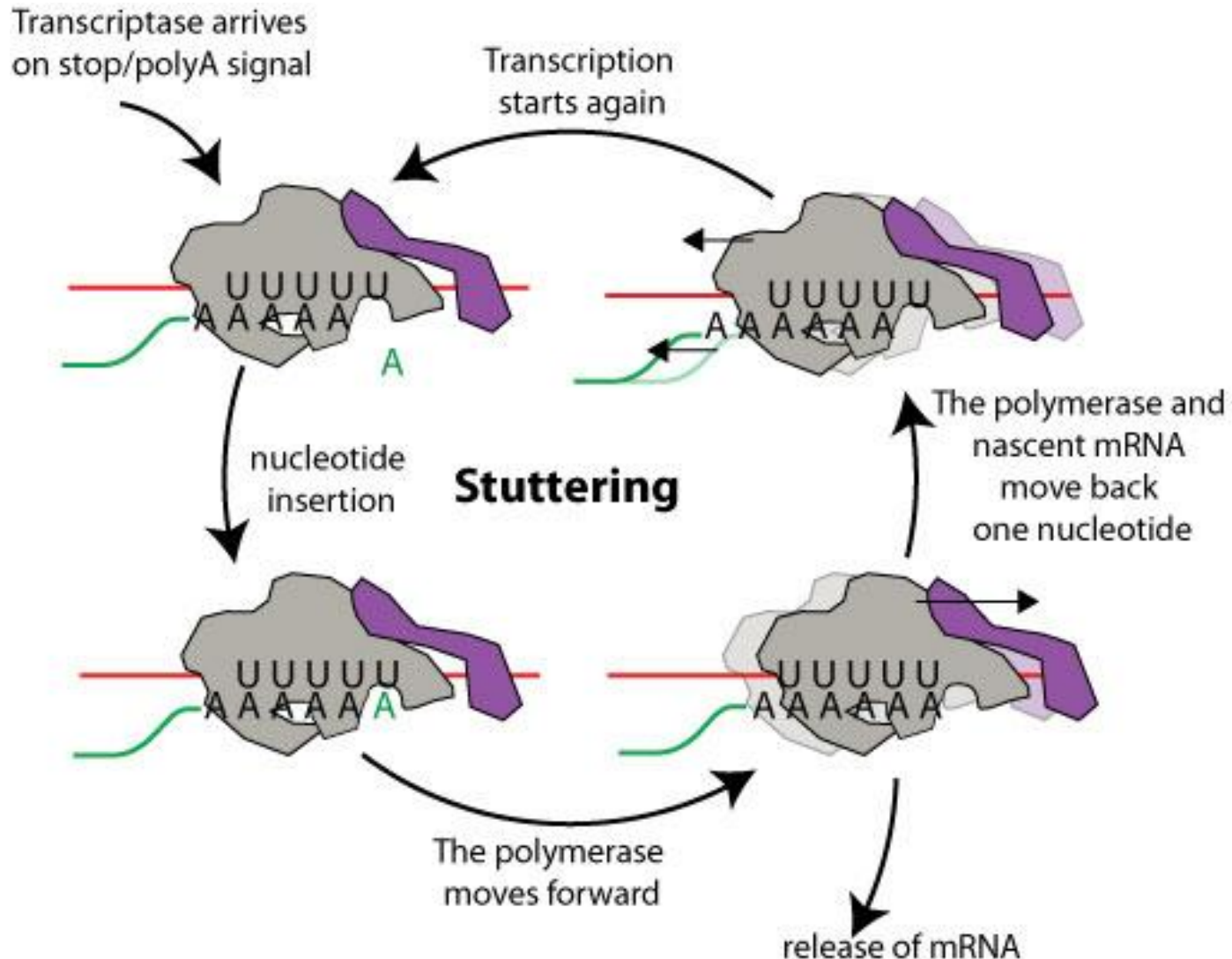


Figure 6 Single-cell reproductive cycle of vesicular stomatitis virus.



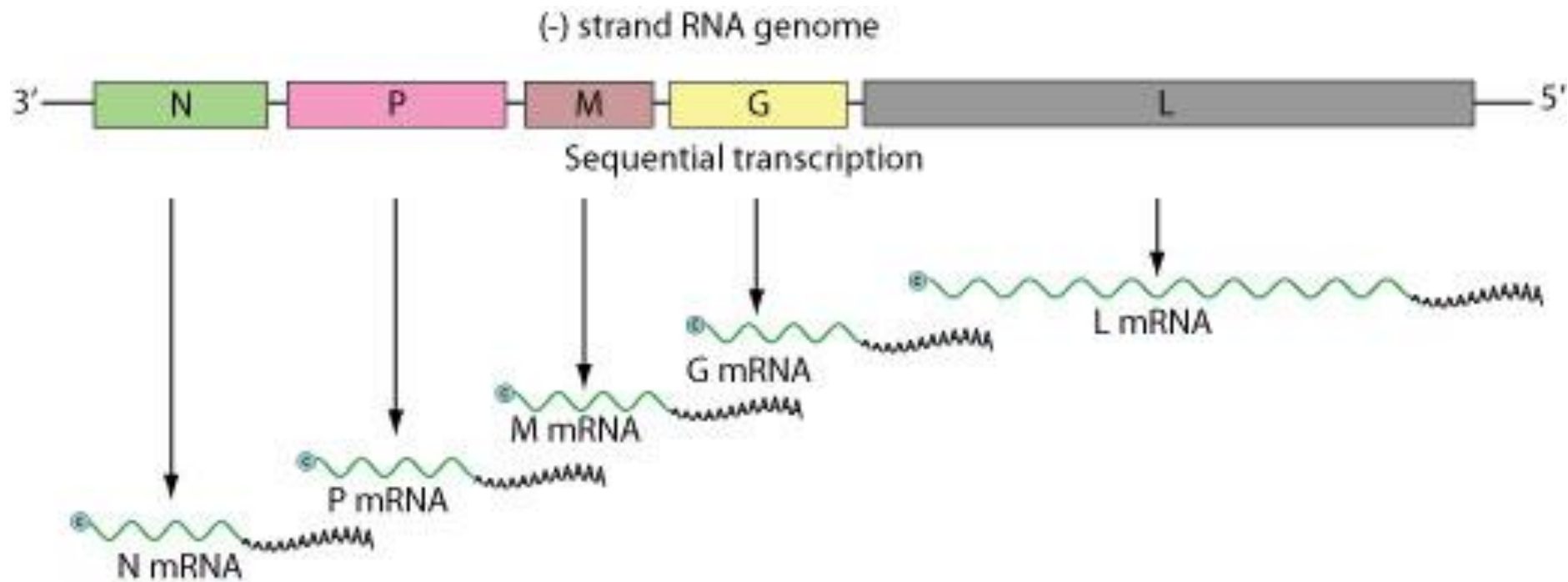
Репродукція

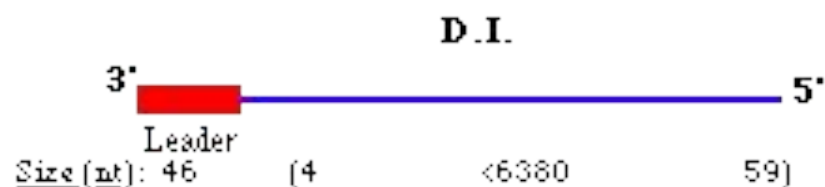
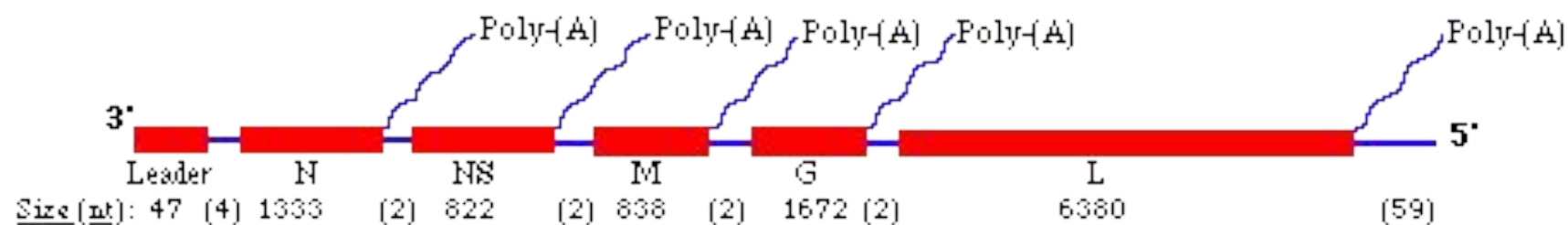
- Прикріплення вірусних глікопротеїнів G до рецепторів опосередковує клатрин-опосередкований ендоцитоз вірусу в клітину-хазяїна.
- Злиття вірусної мембрани з мембраною везикул; звільнення нуклеокапсиду в цитоплазму.
- Послідовна транскрипції, вірусні мРНК кеповані і поліаденілізовані за допомогою полімеразного “буксування” (polymerase stuttering) в цитоплазмі.
- Реплікація ймовірно починається, коли у цитоплазмі накопичується достатня кількість нуклеопротеїнів для інкапсидації ново-синтезованих антигенів і генів.
- Рибонуклеокасид зв'язується з білком матриксу і брунькується через хазяйські ESCRT комплекси з плазматичної мембрани, звільняються нові віріони.

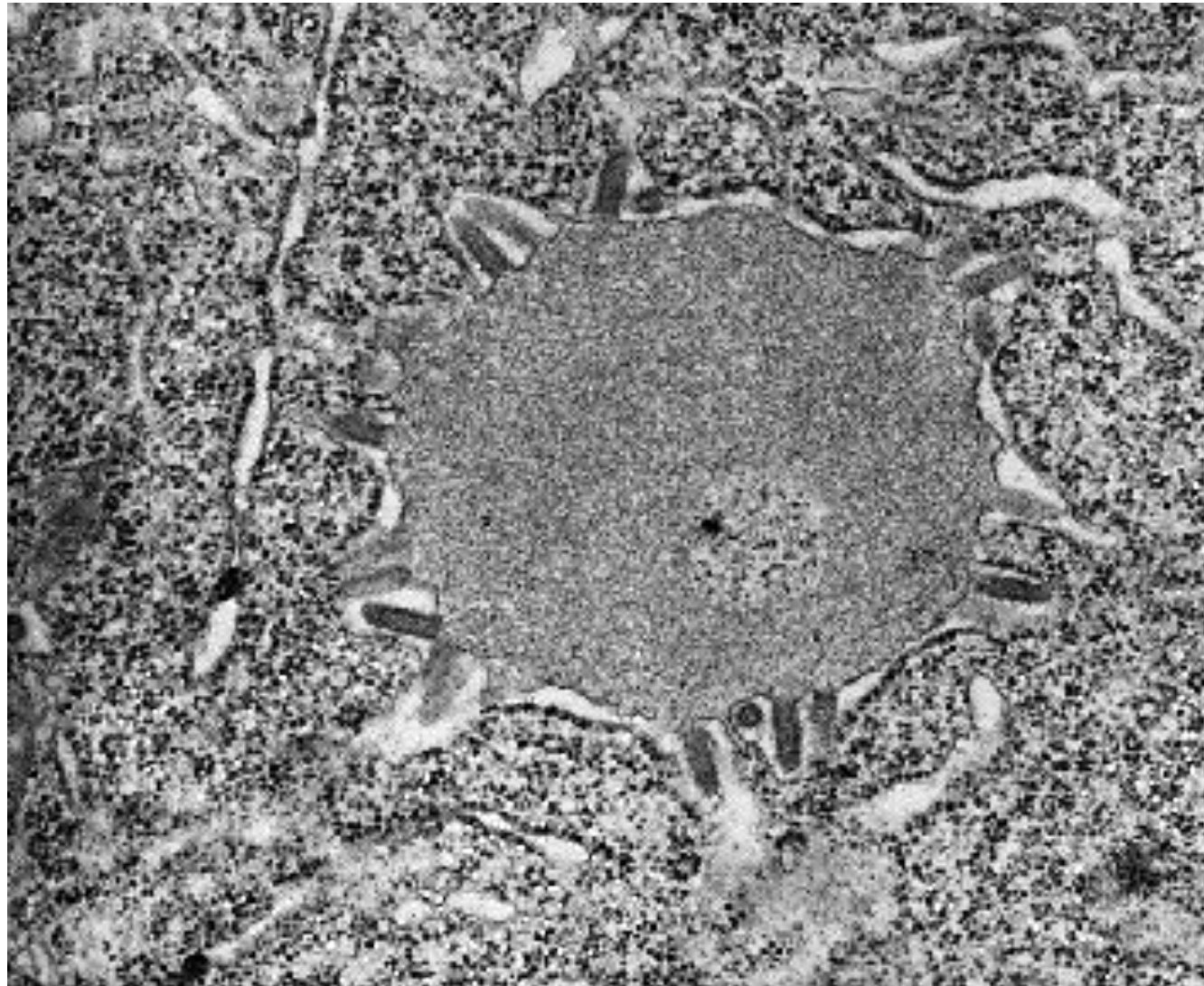


- Stuttering: Many negative stranded RNA virus polyadenylate their mRNA through a polymerase stuttering mechanism during [transcription](#). The stop signal present at the end of each gene comprises a stretch of U on which the viral polymerase acquires a stuttering behavior: after each Adenine inserted, it moves back one nucleotide *along with* the mRNA. It resumes transcription adding a new A, then again moves back. In this way a U on the genomic template is copied hundreds of times at the end of viral mRNA thereby producing a polyA tail. Eventually the polymerase will release the polyAdenylated mRNA and stop transcription or scan to restart on the next gene.

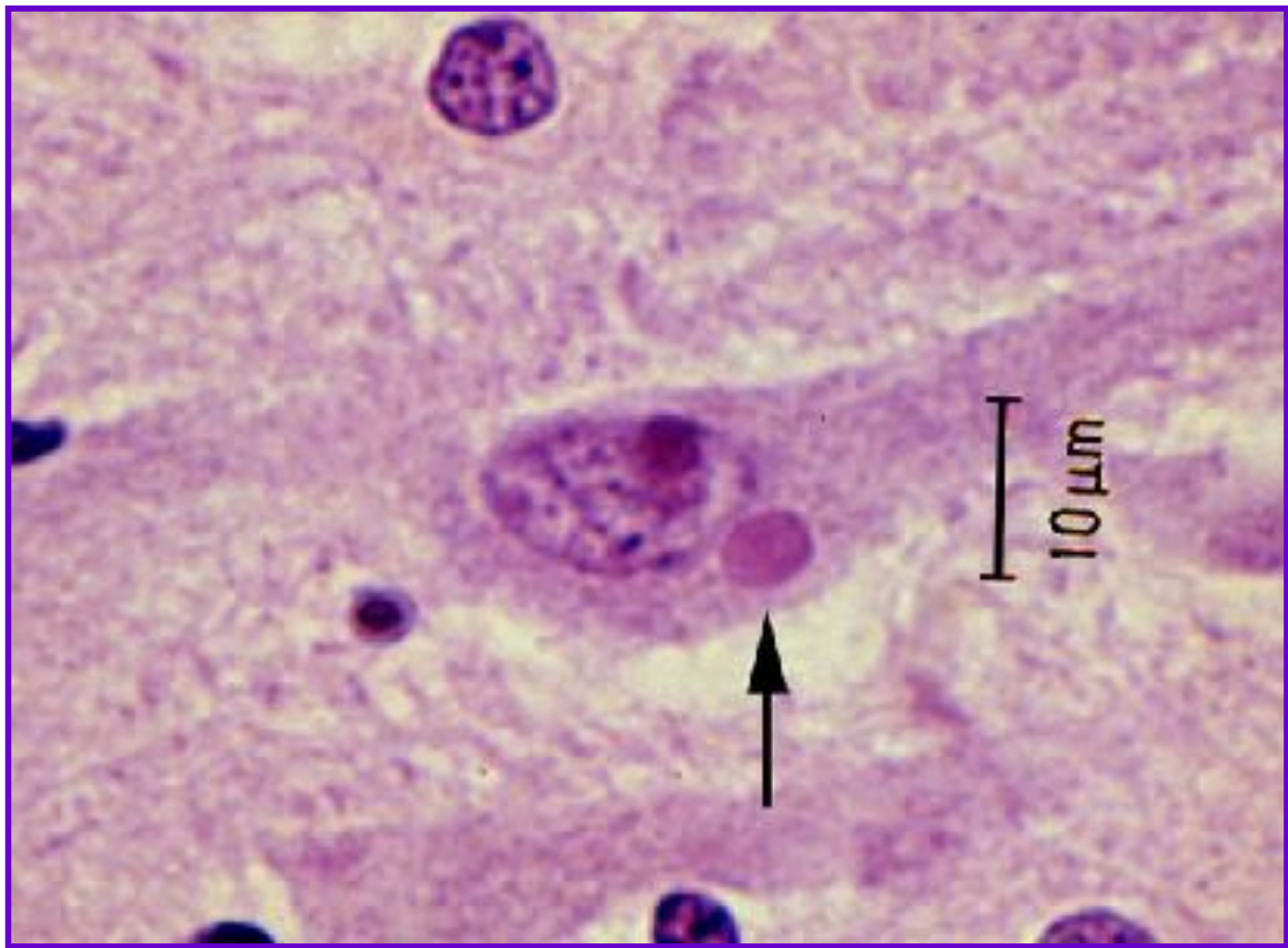
- Трансляція





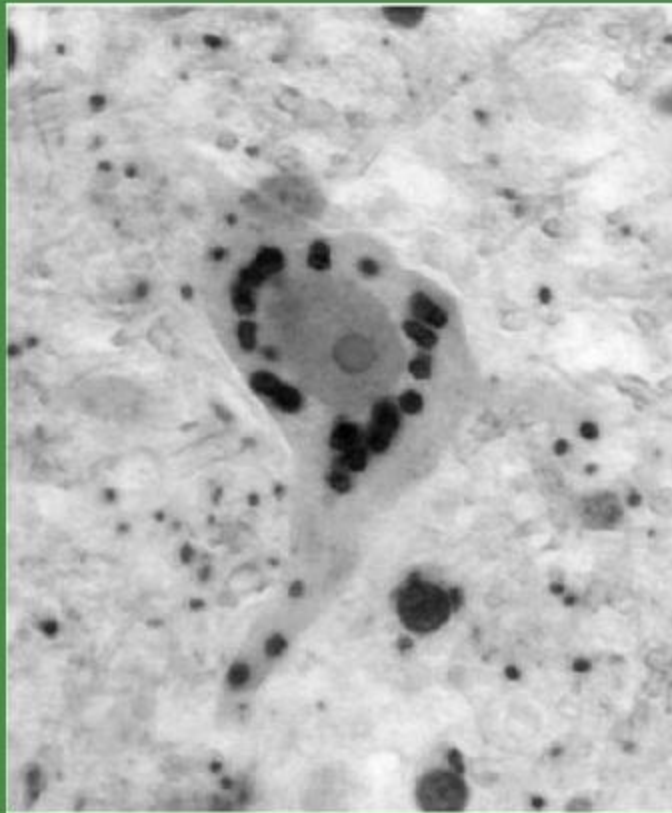


Electron micrograph of rabies virus in brain cells at 64,000X magnification. The bullet-shaped particles surrounding the smooth gray circle are rabies. The circle itself is the Negri body, which can be seen with a light microscope. Courtesy of Dr. F.A. Murphy, UC Davis.



Включення в цитоплазмі - тільца Бабеша-Негрі

Negri bodies



Immunohistochemical staining of intra-cytoplasmic viral inclusions in the neuron of a human rabies patient. (Fields Virology (2007) 5th edition, Knipe, DM & Howley, PM, eds, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Fig. 39.9)

Host-virus interaction

- **Inhibition of host Interferon induction**
- Rabies nucleoprotein plays a role in inhibition of RIG-I antiviral signaling
Rabies phosphoprotein may inhibit IRF-3 phosphorylation
- **Inhibition of host type I interferon signaling**
- Rabies phosphoprotein may inhibit STAT-I antiviral pathway signaling by preventing nuclear localization of STAT dimers upon activation.
- **Inhibition of T-cell response**
- Rabies nucleoprotein may act as a superantigen by inhibiting Vbeta T-Cell repertoire

Генотипи вірусу сказу

Група 1:

генотип 1 увесь світ, всі ссавці

генотип 4 Африка, кажан, людина

генотип 5 и 6 Європа, EBL 1, TBL 2 – кажан,
людина

генотип 7 Австралія, AVL, кажан, людина

Група 2 :

генотип 2 Африка, кажани, собака, коти

генотип 3 Африка, землерийки, собаки, коти,
людина

Епідеміологія

- Сказ – типовий зооантропоноз.
- Основне джерело та резервуар – дикі та свійські м'ясоїдні тварини:

Кішки, собаки, вовки, шакали, лисиці, скунси, мангусты, кажани.





Пізній кажан

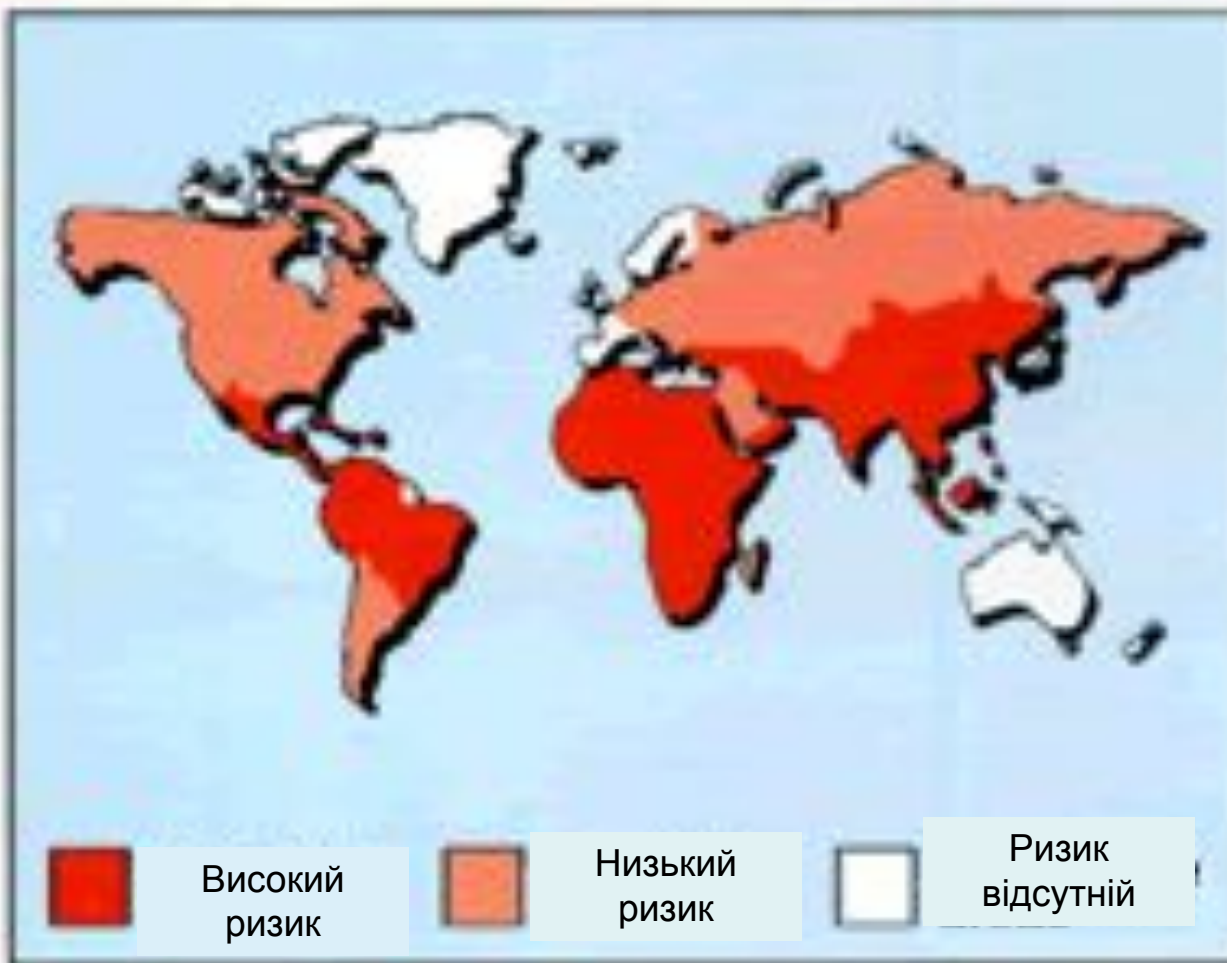


Водяна ночниця

У Европейских видов рукокрылых встречаются два из них – EBLV-1 и EBLV-2. **Классический же вирус бешенства RABV**, который циркулирует в популяциях диких и домашних млекопитающих: лисиц, волков, кошек, собак и др., у рукокрылых Европы **не встречается.** ак, в настоящее время известно всего **5 случаев** смерти людей в Европе после укуса летучих мышей. Причём, в двух из них нет клинического подтверждения генотипов EBLV-1 или EBLV-2.



сказ



3

Запалення мозку

Вірус передається з
інфекційною слиною
при укусі чи ін.
пошкодженнях



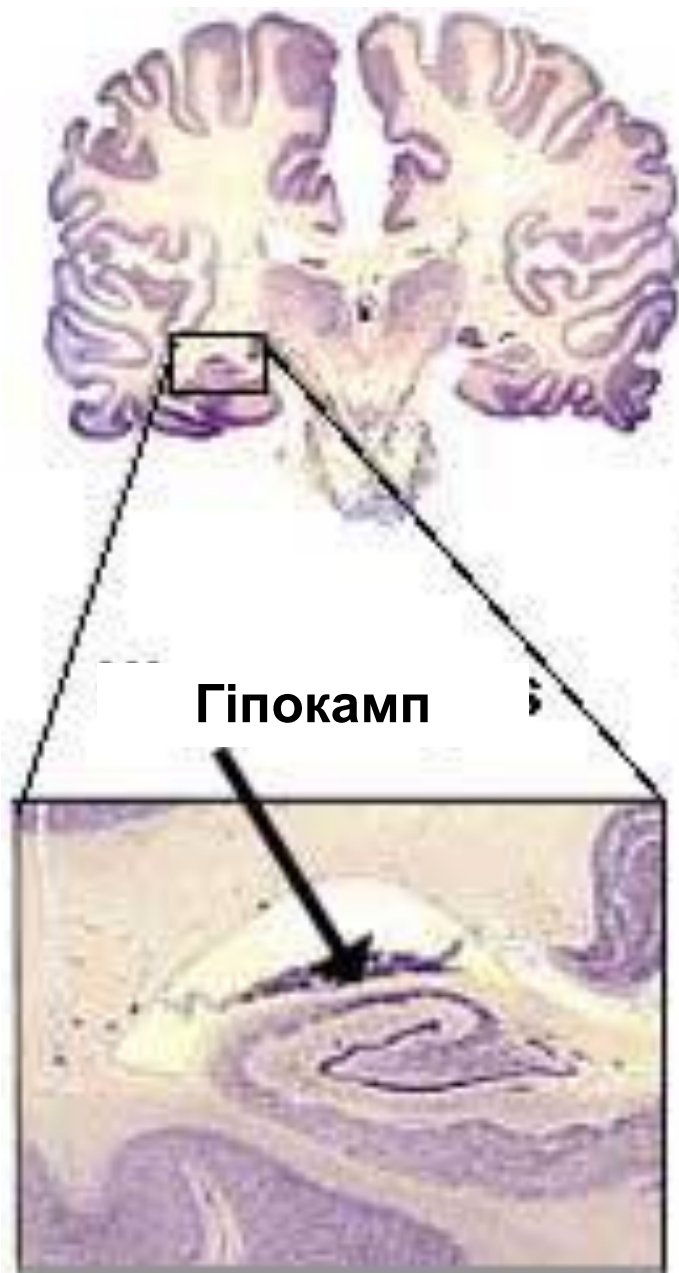
Біологічні властивості вірусу

Свойства	Уличный	Фиксированный
Патогенность	Для всех теплокровных	
Локализация	ЦНС, слезах, слюне, роговице пер. н. стволах	ЦНС
Инкубационный период	Продолжительный	6-8 дней
Форма заболевания	Характерная	Паралитическая

Патогенез

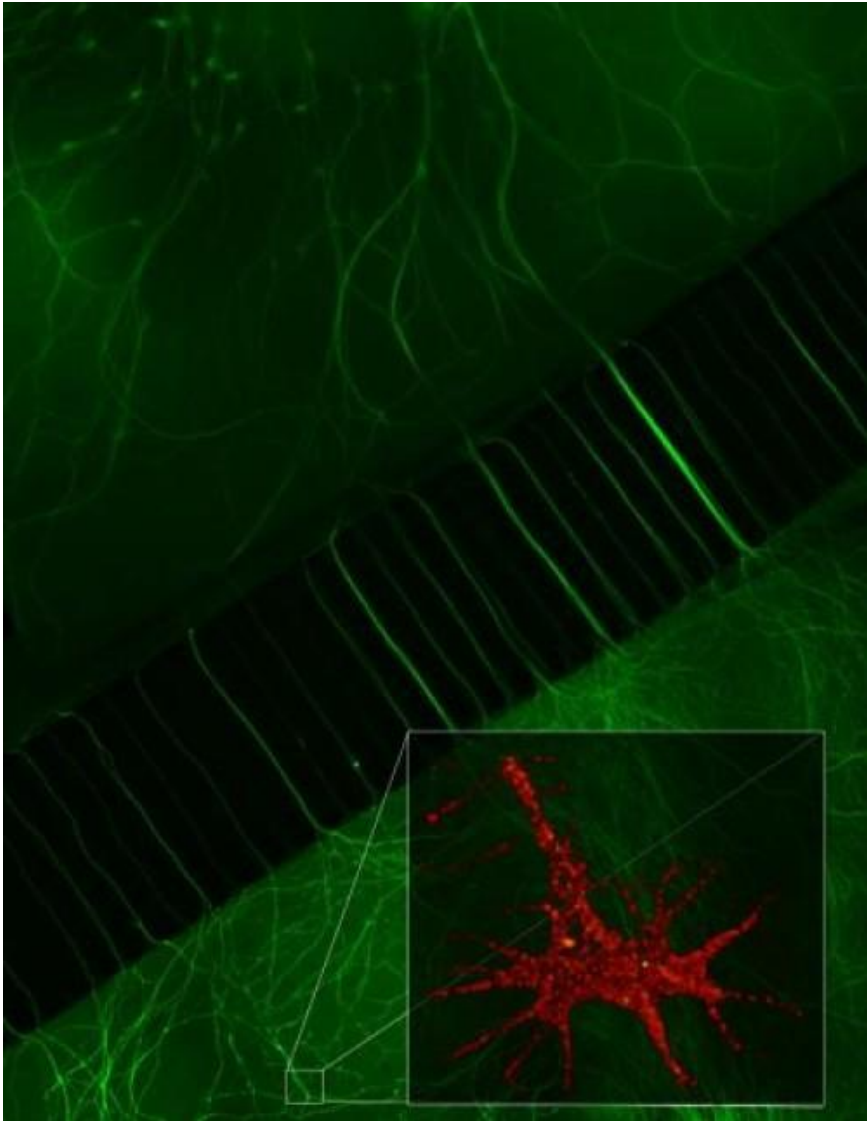
1. Первинне розмноження в м'язевій тканині біля входних воріт.
2. Проникнення збудника у відростки чутливих нервових клітин.
3. Потрапляння вірусу в ЦНС по ендоневрію шванівських клітин або по периневральним просторам.
4. Розмноження вірусу в нейронах гіпокампа, довгастого мозку, черепних нервів, симпатичних гангліїв.
5. Виникнення запальних, дистрофічних змін нервової системи та одночасне розмноження вірусу в клітинах слинних залоз.





Патогенез

- Інкубаційний період залежить від місця укусу.
- Найбільш короткий І.П. при укусі голови та верхніх кінцівки (руки), більш тривалий при укусі нижніх кінцівок.
- Інкубаційний період від 8 до 90 діб.
- у тварин- 14-16 діб;
- у людей - від 8 днів до 1 року.



- This is a dorsal root ganglia explant grown ex vivo. The insert shows a rabies virus (green) binding the p75 neurotrophine receptor (red) at the tip of a sensory axon.

Форми сказу

1. Паралітична (тиха)
2. Буйна
3. Атипова або консумптивна (*consumptio*
- виснаження)
4. Абортивна

Клініка

Стадії захворювання

1. Стадія провісників (депресія)
2. Стадія збудження
3. Стадія паралічів

Спочатку з'являється занепокоєність, страх, тривожність, неприємні відчуття в області укусу. Через 1-3 дні починається виражене збудження, судоми дихальної та ковтальної мускулатури, з'являється виражена гідрофобія. У цей період характерні агресивність, слухові та зорові галюцинації. Надалі розвиваються паралічі, та через 5-7 діб від початку хвороби настає загибель від паралічу серцевого або дихального м'язів.

Rabies disease time course

Disease Phase	Symptoms	Time (days)	Viral Status	Immunologic Status
Incubation phase	Asymptomatic	60–365 after bite	Low titer, virus in muscle	—
Prodrome phase	Fever, nausea, vomiting, loss of appetite, headache, lethargy, pain at site of bite	2–10	Low titer, virus in CNS and brain	—
Neurologic phase	Hydrophobia, pharyngeal spasms, hyperactivity, anxiety, depression CNS symptoms: loss of coordination, paralysis, confusion, delirium	2–7	High titer, virus in brain and other sites	Detectable antibody in serum and CNS
Coma	Coma: cardiac arrest, hypotension, hypoventilation, secondary infections	0–14	High titer, virus in brain and other sites	—
Death	—	—	—	—

Progression of rabies disease. (From Medical Microbiology, 5th ed., Murray, Rosenthal & Pfaller, Mosby Inc., 2005, Table 61-1.)

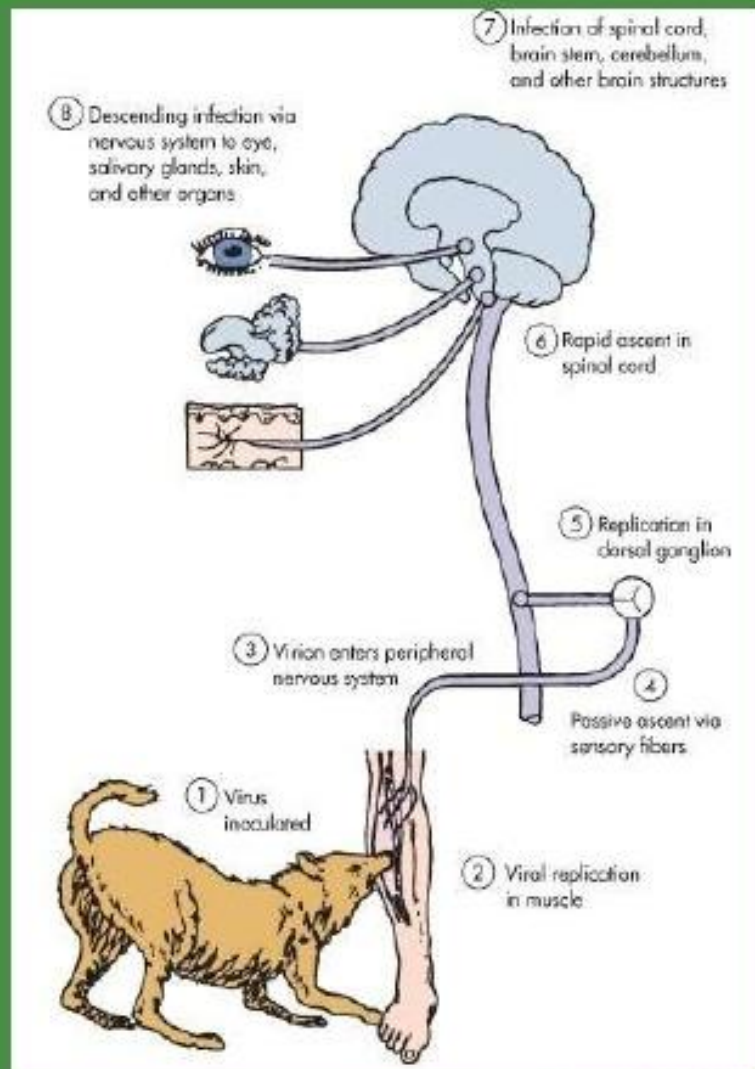
Абортивна форма сказу у тварин та людини

- Ветеринарам известно, что от 1 % до 8 % животных, укушенных бешеным, не заболевают. Также 1-2 % животных заболев и не будучи забитыми, самоизлечиваются. Такое излечение именуется абортивной формой течения болезни.

Гідрофобія

На стадії збудження спостерігаються паралічі нижньої щелепи та ковтальних м'язів. Заковтування, внаслідок дегенерації ядер 9 та 12 пар нервів, сильно утруднено і швидко стає неможливим. Спроби їсти та пити воду завдяки рефлексам з боку слизових роту та зіву, викликають випадки задухи та злості. Тварини в подальшому не торкаються їжі та води.

Rabies pathogenesis



Pathogenesis of rabies virus infection. Numbered steps describe the sequence of events. (From Medical Microbiology, 5th ed., Murray, Rosenthal & Pfaller, Mosby Inc., 2005, Fig. 61-2.)

Rabies treatment

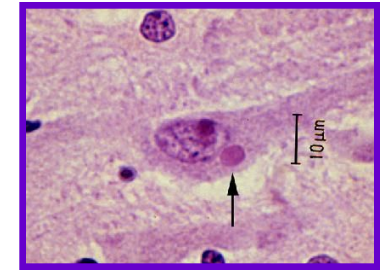
- Wash wound with soap
- Inject human antirabies IgG into wound
- Vaccination on days 0, 3, 7, 28 post exposure
- Determine if animal is rabid

Лабораторна діагностика

Лабораторні діагностика сказу у людини можлива лише після смерті, саме тому велике значення мають своєчасне встановлення захворювання у тварини, що покусала людину.

Докази захворювання у тварини:

- тільця-включення Бабеша-Негрі;
- виявлення специфічного антигену методом РИФ,
- виділення вірусу методом біопроби на лабораторних тваринах (мишах або на сирійських хом'яках).



Серед серологічних методів окрім РІФ застосовують РГГА та реакцію дифузної преципітації.



Профілактика

Специфічна

- Антирабічна вакцина **Фермі**, **культуральна вакцина** та ін. (атенуйований вірус)
- КОКАВ (РФ), Рабіпур (Індія),
- 0(+Ig)-3-7-14-30-90
- Антирабічний гама-глобулін
- Російського, українського (антирабічний імуноглобулін сироватки коней-АІГ, ЗАО "Біолек"), китайського виробництва



Імунітет

- Постінфекційний не вивчений
- Поствакцинальний зберігається до 1 року

Везикулярний стоматит

- Захворювання коней, ВРХ, свиней, іноді людей, яке проходить у них доброякісно.
- Для людини ВВЗ слабо патогенний.

Везикулярний стоматит



Симптоми у ВРХ



Симптоми у людини