

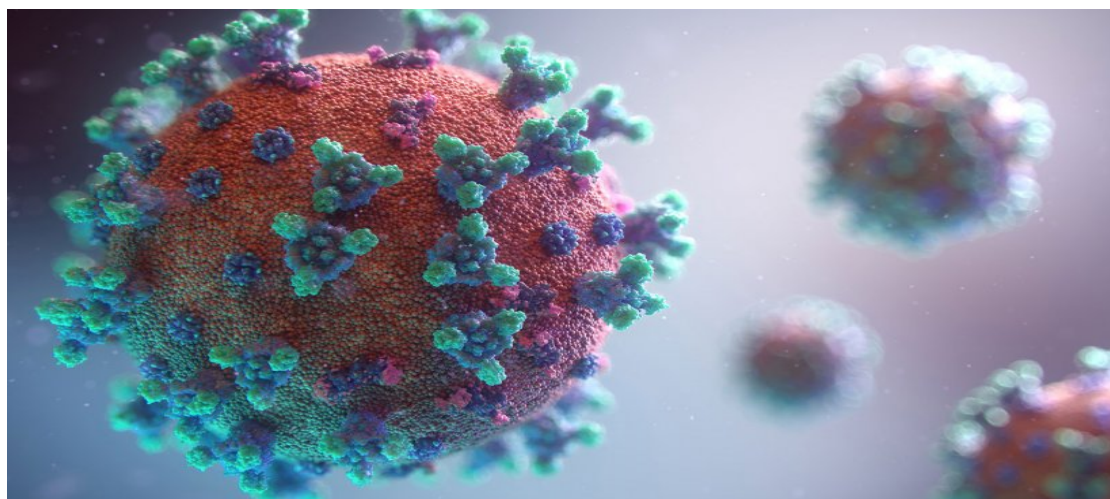
**Міністерство освіти і науки України**  
**Вінницький національний аграрний університет**

**ЗАГАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ**  
**ОСНОВИ ВЕТЕРИНАРНОЇ ТА ЗООНОТИЧНОЇ**  
**ВІРУСОЛОГІЇ**

**Ч.1**

*НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК*

*Льотка Г.І., Радзиховський М. Л., Дишкант О.В.*



**Вінниця – 2020**

Загальна вірусологія. Основи ветеринарної та зоонотичної вірусології. Ч.1. Навчальний посібник / Г. І. Льотка, М. Л. Радзиховський, О. В. Дишкант / за ред. Радзиховського М.Л. – Вінниця : ТОВ "Друк" 2020. 204 с.

Рекомендовано до друку Вченою радою Вінницького національного аграрного університету (протокол № 5 від 24 листопада 2020 р.)

*Рецензенти:*

**Гуральська С. В.**, доктор ветеринарних наук, професор кафедри анатомії та гістології Житомирського національного агроекологічного університету.

**Полупан І. М.**, кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник, начальник лабораторії з діагностики сказу, науково-дослідного вірусологічного відділу Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи.

**Фещенко Д. В.**, кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри паразитології, ветеринарно-санітарної експертизи та зоогієни Житомирського національного агроекологічного університету.

*Авторський колектив*

**Льотка Г. І.**, завідувач кафедри ветеринарії, гігієни та розведення тварин, кандидат сільськогосподарських наук, доцент.

**Радзиховський М. Л.**, кандидат ветеринарних наук, доцент.

**Дишкант О. В.**, кандидат ветеринарних наук, доцент.

Вінницький національний аграрний університет.

Навчальний посібник має ознайомити студентів з сучасним станом та перспективами розвитку вірусології як науки, дати уявлення про віруси як внутрішньоклітинних генетичних паразитів, механізми взаємодії вірусу з клітиною і формування імунної відповіді організму хазяїна в результаті зараження та про сучасні досягнення у вакцинопрофілактиці вірусних захворювань.

**ISBN 976-784-8304-67**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	5
<b>РОЗДІЛ 1. Історія вірусології</b>	7
Засновники вірусології як науки	7
<b>РОЗДІЛ 2. Морфологія вірусів</b>	11
2.1. Будова вірусів	11
Симетрія віріонів	14
Структура віріонів	16
2.2. Хімічний склад вірусів	17
Вірусні нуклеїнові кислоти	17
Вірусний генوم ДНК	18
Вірусний генوم РНК	18
Аномальні особливості вірусних геномів	20
Вірусні білки	20
Вірусні глікопротеїни	20
Ліпіди вірусної оболонки	21
<b>РОЗДІЛ 3. Вірусна систематика та номенклатура</b>	22
Класифікація ДНК-геномних вірусів	24
Класифікація РНК-геномних вірусів	35
Вірусна номенклатура	53
Групування вірусів на основі епізоотологічних критеріїв	54
<b>РОЗДІЛ 4. Репродукція вірусів</b>	57
Поглинання (проникнення) вірусів в клітину	57
Депротейнізація («роздягання» вірусу)	58
4.1. Особливості транскрипції геномів вірусів	58
Віруси зворотної транскрипції	59
Інгібування транскрипції РНК клітини-хазяїна	60
Роль вірусних білків в другому етапі репродукції вірусів	61
Посттрансляційне розщеплення вірусних білків	62
4.2. Особливості реплікації вірусів	63
Стратегії реплікації вірусів	63
Реплікація вірусних нуклеїнових кислот	65
Складання та вивільнення віріонів	70
<b>РОЗДІЛ 5. Вірусна генетика та еволюція</b>	72
Здатність вірусів швидко копіюватися	73
Мутація вірусів	74
Генотипічна класифікація мутантів	75
Фенотипічна класифікація мутантів	75
Мутагенез	76

<b>РОЗДІЛ 6. Накопичення вірусів на біологічних об'єктах</b>	77
6.1. Вирощування вірусів в курячих ембріонах	77
6.2. Накопичення вірусів в культурах клітин	78
Консервування культур клітин	83
Індикація вірусів в культурі клітин	84
Генетичний аналіз некультивованих вірусів	86
Взаємодія вірусу з культурою клітин	90
Цитопатичні зміни культури клітин уражених вірусом	93
Основні етапи пасажування на прикладі аденовірусу	97
<b>РОЗДІЛ 7. Патогенез вірусних інфекцій</b>	93
Імунна реакція на вірусні інфекції	97
<b>РОЗДІЛ 8. Стабільність вірусної інфекційності</b>	109
8.1. Вплив фізичних та хімічних факторів	109
8.2. Противірусні біопрепарати	110
8.2.1. Профілактичні	110
8.2.2. Діагностичні	116
8.2.3. Лікувальні	116
<b>РОЗДІЛ 9. Лабораторна діагностика вірусних хвороб тварин</b>	121
Вірусоскопія	124
Електронна мікроскопія вірусів	125
Рентгенокристалографія вірусів	126
Виявлення тілець-включень вірусів	126
Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)	127
9.1. Правила відбору зразків патологічного матеріалу, крові, кормів, води та пересилання їх для лабораторного дослідження	127
<b>СЛОВНИК ТЕРМІНІВ</b>	143
<b>ПРИКЛАДИ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ЗНАНЬ</b>	163
<b>ЛІТЕРАТУРА</b>	195

## ВСТУП

Ветеринарна та зоонотична вірусологія вивчає інфекційні захворювання притаманні, з одного боку, лише для тварин, а з іншого – спільні як для тварин так і для людей. Інфекційна хвороба – це фізіологічні розлади здоров'я живих організмів (людей, тварин), спричинені наявністю специфічного збудника, циклічністю його розвитку, здатністю передаватись від зараженого організму до здорового та поширюватись на невизначні відстані.

Збудники інфекційних хвороб можуть паразитувати в організмах щурів, мишей та всіх видів домашніх і диких тварин, а також комах і птахів. Факторами передачі вірусів, як внутрішньоклітинних облігатних паразитів, можуть бути їжа, вода, предмети догляду, тощо.

Історія ветеринарної та зоонотичної вірусології, триває лише близько століття, але вона переповнена масштабними відкриттями та практичним застосуванням. Завданням яких постало встановити концепцію специфічності виникнення хвороби, тобто, певні вірусні захворювання викликаються не якоюсь загадково отруйною речовиною, а швидше конкретними вірусами. Ця концепція призвела до впровадження конкретних стратегій профілактики та контролю, конкретних діагностичних тестів та специфічних терапевтичних підходів.

Ветеринарна вірусологія має практичне значення як наука про інфекційні хвороби завдяки ряду наукових відкриттів, що впливають на продуктивність тварин, тривалість життя та благополуччя у всьому світі. Наприклад, великі епідемії ящуру, лихоманки, холери та чуми птиці, які були настільки поширеними в 19 столітті, були фактично усунені з розвинених країн шляхом застосування різних профілактичних заходів, стратегії контролю. У той же час багато з зоонотичних та харчових захворювань, які були причиною багатьох смертей людини, значною мірою контролюються в розвинених країнах.

Однак, навіть коли були подолані великі епідемічні інфекційні хвороби, з'явилися нові хвороби, що потребують підвищення кваліфікації

та складніших технологічних рішень, ніж такі захворювання, як ящур та холера свиней, які були головними цілями контролю. Ще кілька років тому передове місце у вирішенні вірусної проблематики займала парвовірусна хвороба собак, а сьогодні саме губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби, а також COVID-19, який вразив більшу частину населення Земної кулі, представляє потребу в передових вірусологічних, в тому числі і ветеринарних, дослідженнях, технологіях та стратегіях контролю. Завтра це будуть інші захворювання, їх причина, природа та засоби боротьби абсолютно непередбачувані. У будь-якому випадку, вірусологічна база знань, яка представлена в нашому посібнику, дасть змогу розпізнавати та контролювати вірусні захворювання, які вражають домашніх й диких тварин, і часто людей, що знаходяться в прямому та опосередкованому контакті з тваринами.

Вірусологія, наука про інфекційні агенти неклітинної природи – віруси. Вірусологія є частиною біології, а також складовою частиною медичної та сільськогосподарських наук – медична, ветеринарна, рослинна. Вірусологія ділиться на загальну і спеціальну.

Загальна вірусологія вивчає фундаментальні проблеми – структуру і хімічний склад вірусних частинок (віріонів), взаємодію вірусів з клітиною і організмом, їх походження та кругообіг у природі та класифікацію вірусів, тощо. Найважливішим розділом загальної вірусології є молекулярна вірусологія, що досліджує структуру та функції вірусних частинок, механізми експресії вірусних генів, молекулярну еволюцію вірусів і т.д. Спеціальна вірусологія вивчає особливості окремих родин вірусів, розробляє методики лікування та профілактики вірусних інфекцій.

## РОЗДІЛ 1

### ІСТОРІЯ ВІРУСОЛОГІЇ

Фундамент вірусологічних (інфекційних) хвороб передує концепції специфічності причинної хвороби і безпосередньо залежить від початкових відкриттів щодо бактерій. Є великі імена та відкриття, які слід пам'ятати:

- Гіппократ, грецький лікар, який у IV столітті зробив важливі епідеміологічні спостереження щодо багатьох інфекційних захворювань, включаючи сказ;
- Фракасторо у 1546 р. запропонував теорію щодо поширення захворювань дрібними частинками, перенесеними на великі відстані;
- Левенгук, який у 1676 р. вперше побачив бактерії за допомогою власне виготовленого мікроскопа;
- Спалланцані у 1775 р. вперше вирощував бактерії в культурі;
- Дженнер у 1796 р. ввів вакцинацію проти вірусної хвороби віспи;
- Земмельвейс із однодумцями у 1840-х роках розробили практичні методи “чистоти” та антимікробної дезінфекції
- Давейн, у 1850 р. вперше асоціював інфекційний організм, бацилу сибірської виразки, із хворобою;
- Дарвін, Уоллес та Мендель, які з 1859 р. революціонізували торії в генетиці та еволюції.

#### ЗАСНОВНИКИ ВІРУСОЛОГІЇ ЯК НАУКИ

Вагомий внесок у розвиток галузі вірусології, своїми відкриттями та досягненнями внесли такі вчені:

- Бейєрінк та Івановський, у 1890-х роках відкрили перший вірус, вірус тютюнової мозаїки;

- Лоффлер і Фрош – в 1898 р., працюючи з Кохом, виявили перший вірус тварин (вірус ящуру). Вони описали фільтрабельність вірусу, зазначивши, що відфільтрований матеріал містив розчинену отруту надзвичайної сили (вірулентності) або ще нез'ясований агент, який настільки малий, що здатний пройти крізь пори фільтра, здатного утримати найменші відомі бактерії. На основі його вірулентності після послідовних розведень та апробації на піддослідних тваринах вони дійшли висновку, що збудник ящуру не був розчинним, а відновлював первинну вірулентність.

- Санареллі, у 1898 р. виявив вірус міксоми;

- Рід і Керролл, виявили у людини, вірус жовтої лихоманки, і на основі робіт Кертиса та його колег, довели трансмісивний шлях передачі вірусу;

- М. Фадьєн у 1900 році виявив вірус африканської чуми коней;

- Кентанні, Лоде та Грубер, в 1901 р. виявили вірус чуми птиці;

- Дешвейніц та Дорсет, в 1903 р. виявили вірус холери у свині;

- Еллерман і Банг, в 1908 році виявили вірус лейкемії птахів, перший вірус, що викликає рак;

- Ландштайнер і Поппер, в 1909 р. виявили поліовірус;

- Раус, у 1911 р. виявив вірус пухлини, відомий зараз як вірус саркоми Рауса;

- Лейдлау і Данкін, в 1926 р. Виявили вірус чуми собак;

- Шопе – у 1931 р. виявив вірус свинячого грипу;

- Ендрюес, Лейдлау, Сміт та Бернет, в 1933 році вперше виділили вірус грипу, лише через 15 років після великої пандемії грипу 1918-1919 років, у результаті якого загинуло від 25 до 40 мільйонів людей;

- Макс Тейлер, у 1935 р. розробив вакцину проти жовтої лихоманки, яку використовують і сьогодні;

- Олафсон, Притчард, Гілліпі, Бейкер – у 40-х – 1950-х роках визначили причину виникнення вірусної діареї великої рогатої худоби;



- Сигурдссон, у 1950-х роках у дослідженнях скрепі та вісна-маєді у овець, запропонував концепцію повільних інфекційних захворювань;
- Салк і Сабін, в 1954 та 1957 роках розробили методику інактивування вірусів для створення ослаблених вакцин проти поліомієліту;
- Монтаньє та його колеги, у 1984 р. виявили вірус імунодефіциту людини (ВІЛ);
- Педерсен та його колеги, в 1987 році виявили вірус котячого імунодефіциту;
- британські ветеринарні вірусологи, які в 1986 році виявили збудника губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби, і Прусінер, який виявив природу пріонів, етіологічних агентів губчастої губчастої енцефалопатії, скрепі та подібних захворювань, якому в 1997 році було присуджено Нобелівську премію.

Такі науки як імунологія, клітинна і молекулярна біології переплітаються з вірусологією та науками про інфекційні хвороби з самого початку їх започаткування: ці науки також мають великих вчених, які значно вплинули на сучасну ветеринарну та зоонотичну вірусологію. У імунології варто відзначити Метнікова, Бордета та Ерліха, які відкриттями, зробленими між 1883 та 1909 роками, описали природу імунної системи; Лоффлер, Раус, Ерсін та Берінг, які в 1888 р. виявили бактеріальні токсини та антитоксини; Евері та Ленсіфілд, які між 1928 та 1933 роками розробили основні концепції діагностики інфекційних захворювань; Портер, Едельман та Нісонофф, які в 1959 р. описали будову та молекулярну функцію антитіл; Джерн і Бернет, які в 1974 р. запропонували клональний відбір як основу імунної відповіді; Догерті та Цинкернагель, які в 1974 р. виявили, як клітинна імунна система розпізнає заражені вірусом клітини; та Колер й Мільштейн, в 1975 р. розробили перші моноклональні антитіла.

У клітинній біології необхідно відзначити таких науковців, як: Карреля, Штейнхардта, Орела, Пука, Дульбекко, Ендерса та інших, які з 1910-х до 1960-х років винайшли методи ведення клітинної культури, та

Палада, Клода, Портера і де Дюва, які описали в 1960-1970-х роках структуру клітин і органел та їх біохімічні функції.

У молекулярній біології відзначаємо роботи Евері, Герші та Чейза, які між 1944 та 1952 роками показали, що ДНК несе всю спадкову специфіку; Ватсон і Крик, в 1953 р. відкрили структуру ДНК і тим самим молекулярну основу спадковості; Ніренберг, Очоа, Маттай та Хорана, між 1961 та 1966 роками розшифрували генетичний код; Коен і Бойер в 1973 р. розробили технологію рекомбінантних ДНК.

З цієї короткої, далеко не повної історії, видно, що ветеринарія та зоонотична вірусологія з самого початку переплітаються з медичною вірусологією та іншими науками про інфекційні захворювання. Незважаючи на те, що ця книга зараз стосується ветеринарної та зоонотичної вірусології, про патогенів, що заражають тварин та захворювання, які вони спричиняють і розуміння всього спектру інфекційних захворювань загалом, потребує подальшої інтеграції цього предмета з усіма іншими науками про інфекційні захворювання.

#### *Контрольні запитання*

- 1. Коли і ким була започаткована вірусологія і які події цьому передували ?*
- 2. Кому належить перше використання терміну «вірус» і хто ввів його у широкий науковий ужиток ?*
- 3. Назвіть вчених, які працювали у галузі вірусології та стали лауреатами Нобелівської премії ?*
- 4. Історія відкриття вірусів ?*

## РОЗДІЛ 2

### МОРФОЛОГІЯ ВІРУСІВ

Віруси – це автономні неклітинні генетичні структури. Вони не мають функціональних органел і повністю залежать від свого господаря, тобто є внутрішньоклітинними облігатними паразитами та взаємодіють з клітинами на біохімічному та молекулярно-генетичному рівнях. Вони містять лише один тип функціональної нуклеїнової кислоти – або ДНК, або РНК, ніколи не обидві, і вони відрізняються від мікроорганізмів тим, що мають дві чітко визначені форми у своєму життєвому циклі.

Поза клітиною господаря віруси метаболічно інертні, тобто неактивні частинки (віріони), які мають зневоднений набір хімічних речовин. За цієї форми їх життєвого циклу беруть участь у розповсюдженні в навколишньому середовищі, міжклітинному просторі, крові, лімфі, тощо.

Після потрапляння в клітину неактивна частинка – віріон, перетворюється на активну форму і розпочинає інфекційний процес. Якщо імунна система макроорганізму не здатна швидко припинити репродукцію вірусу – виникає хвороба.

Усередині клітини-хазяїна віруси метаболічно активні структури, існують лише під час репродукції вірусу в клітинах зараженого (сприйнятливого, чутливого) хазяїна і мають назву «комплекс вірус-клітина». Це їх реплікаційна фаза, в якій вірусний геном використовує механізм клітини-хазяїна для отримання копій генома нащадків, РНК вірусного месенджера та вірусних білків (часто разом з вуглеводами та ліпідами), які збираються для утворення нових віріонів (вірусних частинок).

Віруси менші ніж мікроорганізми і вимірюються в нм, а це одна мільярдна частина метру ( $10^{-9}$ м). Хребетних найчастіше вражають віруси розміром від 30 до 500 нм. Дрібні віріони (карликові) розмірами 18-30 нм, нагадують великі полімерні молекули. Великі віруси (гігантські) – від 500 до 900 нм за розмірами подібні до деяких мікробів (наприклад, мікоплазм, хламідій і рикетсій), проте мають зовсім іншу будову. Маса віріонів

вимірюється в Дальтонах (Да). Довжина нуклеїнової кислоти віріона, як і у клітинних об'єктів набагато більше їх лінійних розмірів. Вона вимірюється в міліметрах або в кбіт/с.

Ключові відмінності між вірусами та мікроорганізмами перераховані в табл. 1.

**Таблиця 1**

**Порівняння вірусів та клітинних мікробів**

<b>Характеристика</b>	<b>Віруси</b>	<b>Клітинні мікроби</b>
<b>Розміри</b>	10-800 нм	в мікрометрах ( <u>мкм</u> ) , а хламідії, мікоплазми в нанометрах ( <u>нм</u> )
<b>Назва частинки</b>	віріон	1. Клітина (у бактерій) 2. Спори, гіфи, конідії, спорангіоспори, тощо (у грибів та актиноміцетів)
<b>Генетична інформація</b>	або РНК або ДНК	одночасно ДНК і РНК
<b>Виникнення мутацій</b>	+	+
<b>Мікроскопія</b>	електронна, наноскопія, світлова та флюоресценція	
<b>Наявність органоїдів</b>	-	+
<b>Обмін речовин</b>	-	+
<b>Здатність до паразитизму</b>	+	1. Облігатні паразити (хламідії, рикетсії) 2. Факультативні паразити (мікроби інших морфологічних груп)
<b>Ріст на агарах, бульйонах</b>	-	+
<b>Ріст в організмі тварин</b>	+	+
<b>Відтворення в клітині-хазяїна</b>	репродукція	розмноження

## 2.1. БУДОВА ВІРУСІВ

Віруси характеризуються своєю певною будовою. Для позначення будови вірусів користуються термінами “структура”, “архітектура”, або “архітектоніка” на відміну від термінології, яку використовують для клітинних об’єктів – “морфологія”.

Захист нуклеїнової кислоти віруса, від дії чинників оточуючого середовища, залежить від кількості оболонок, в результаті чого їх розділяють на прості (безоболонкові) та складні (оболонкові). Такий розподіл вказує не на наявність оболонок взагалі, а на їх кількість у тих чи інших віріонів.

Прості і складні віруси складаються з єдиної молекули нуклеїнової кислоти або ДНК, або РНК, які вкриті білковою оболонкою – капсидом. Капсид і щільно прилегла нуклеїнова кислота формують нуклеокапсид. Нуклеокапсид деяких вірусів оточений ліпопротеїновою оболонкою, існує багато варіацій цих конструкцій.

Нова інформація про структуру та організацію компонентів вірусного капсиду, отриманих за допомогою рентгенокристалографічних аналізів, вимагає нового синтезу термінології, що використовується для опису віріонів. Деякі особливості стосуються морфологічно визначених структур, інші – самих молекулярних компонентів. Капсомери або морфологічні одиниці – це помітні ознаки (випинання, западини тощо), що спостерігаються на поверхні віріонів за допомогою електронної мікроскопії. Складені поліпептидні ланцюги, визначені вірусним геномом, містять білкові субодиниці, що містять структурні підрозділи, і в свою чергу набори цих структурних підрозділів містять будівельні одиниці, які є основними проміжними речовинами при утворенні вірусних капсидів. З первинних продуктів біосинтезу збираються лише найпростіші віріони, тобто білкові субодиниці. У більшості випадків віріони будуються з різних підшарних шарів процесами, що включають послідовний синтез та модифікацію чи розщеплення попередників. Однією з найважливіших потреб у складанні віріона є включення вірусної нуклеїнової кислоти в

зароджений віріон-кільку різних механізмів, що ведуть цей процес. Були визнані, включаючи наявність сигналів упаковки в послідовності геномної нуклеїнової кислоти.

Ультраструктура зрілих простих віріонів включає так, як і у складних: геном, серцевину (необов'язкова структура, яка властива лише для окремих вірусів де дезокси- або рибонуклеїнова кислота захищена білками, які не являються частиною капсидної оболонки) та капсид. І лише у складних (оболонкових) вірусів у складі додатково є матрикс, суперкапсид, пепломери та у деяких пеплос (необов'язкова додаткова оболонка, яка утворюється за рахунок великої кількості щільно прилягаючих один до одного пепломерів).

### СИМЕТРІЯ ВІРІОНІВ

З міркувань генетичного еволюційного прогресування віріони збираються з декількох копій одного або кількох видів білкових субодиниць, повторне виникнення подібних білкових інтерфейсів призводить до складання таких субодиниць у симетричні капсиди. Ця ефективність конструкції також залежить від принципів самозбирання, де конструктивні блоки приводяться в положення шляхом випадкового теплового руху і скріплюються на місці через слабкі хімічні зв'язки. Віруси бувають різних форм і розмірів, залежно від форми, розміру та кількості їх білкових субодиниць та характеру інтерфейсів між цими субодиницями, розпізнано лише два типи симетрії – ікосаедрична та спіральна.

Віріони з ікосаедричною симетрією мають 12 вершин (кутів), 30 ребер та 20 граней, кожна з яких має рівносторонній трикутник. Ікосаедри мають осі двох-, трьох- та п'ятикратної обертової симетрії, які проходять відповідно через їхні краї, грані та вершини. Ікосаедр – це оптимальне рішення проблеми побудови, із повторення субодиниць, сильної структури, що охоплює максимальний об'єм. Ці ж принципи використовував архітектор Бакмінстер Фуллер у своєму дизайні ікосаедричних будівель (геодезичні куполи). Лише певні композиції

структурних одиниць можуть утворювати грані, краї та вершини вірусних ікосаедрів. Структурні одиниці або капсомери на гранях і краях, наприклад, аденовірусних віріонів, зв'язуються з шістьма сусідніми капсомерами і називаються гексонами; ті у вершинах зв'язуються з п'ятьма сусідами і називаються пентонами. У віріонах деяких вірусів і гексони, і пентони складаються з одних і тих же поліпептидів, тоді як у інших вірусів вони утворюються з різних поліпептидів. Через відмінності в розташуванні структурних підрозділів щодо різних вірусів, деякі виглядають досить шестикутними в обрисах, а деякі – майже сферичними.

Нуклеокапсид декількох РНК-вірусів самостійно збирається як циліндрична структура, в якій структурні одиниці білка розташовані як спіраль, звідси і термін спіральна симетрія. Саме форма і багаторазове виникнення однакових білкових інтерфейсів на структурних одиницях призводять до симетричного складання спіралі.

У спіральні симетричних нуклеокапсидах геномна РНК утворює спіраль всередині нуклеокапсиду. Багато вірусів рослин із спіральними нуклеокапсидами мають стрижневу форму, гнучку та нерозвинену. Однак у всіх таких вірусів тварин спіральний нуклеокапсид намотується на вторинну катушку і упаковується в ліпопротеїнову оболонку.

Віріони формують свій зовнішній шар, коли їх нуклеокапсид екструдуються через одну з клітинних мембран. Цей процес відомий як брунькування. Ліпіди вірусної оболонки отримують безпосередньо з клітинної мембрани, але білки, пов'язані з оболонкою, кодується вірусом. Існує кілька видів білків, пов'язаних з оболонкою, пов'язаних щонайменше з чотирма вирішальними діями: зв'язування рецепторів, злиття мембран, покриття та знищення рецепторів. Глікопротеїни, як правило, у формі димерів або тримерів, збираються у пепломери (пеплос – додаткова небов'язкова оболонка) або шипи, що спостерігаються на електронних мікрографах на поверхні ортоміксовірусів, параміксовірусів, рабдовірусів, філовірусів, коронавірусів, буньявірусів, ретровіруси. Злиті білки є глікозилітованими і також пов'язані з пепломерами; вони беруть участь у

ключових кроках щодо введення та вивільнення вірусу. Матричні білки неглікозильовані і знаходяться у вигляді шару на внутрішній стороні оболонки ортоміксовірусів, параміксовірусів, рабдовірусів, філовірусів та ретровірусів, але не коронавірусів, буньявірусів та аренавірусів. Матричний білок забезпечує додаткову жорсткість віріону (наприклад, спіральний нуклеокапсид рабдовирусів тісно з'єднаний з досить жорстким шаром матричного білка, який, у свою чергу, тісно пов'язаний з суперкапсидом та поверхневими глікопротеїновими пепломерами).

### СТРУКТУРА ВІРІОНІВ

Вірусні капсиди та оболонки – це не просто структури, необхідні для захисту нуклеїнової кислоти, вони повинні бути в первинному стані для полегшення поглинання та зараження клітин-мішеней. Наприклад, при проникненні в клітину-хазяїна вірусу грипу гемаглютинін останнього розщеплюється позаклітинними ферментами, утворюючи базову модифіковану структуру. Після потрапляння в клітини-хазяїна шляхом ендоситозу, гемаглютинін активується при впливі низького рівня рН в ендосомі. Цей активований гемаглютинін опосередковує пошкодження мембрани ендосом, тим самим дозволяючи потрапляння вірусної РНК у цитоплазму.

Знання структури віріонів формує таке практичне значення:

1. функції, що забезпечують приєднання, проникнення та захист віріону як об'єкта для створення противірусних препаратів;
2. етапи складання віріонів, як об'єкту для розробки та використання противірусних препаратів;
3. основи, що забезпечують цілісність віріону як об'єкту для дезінфекції;
4. механізми формування вірусів та закономірності передачі вірусу як об'єкту для створення вакцини. Таким чином знання структури віріона сприяє розробці стратегій профілактики та боротьби із захворюваннями.



## 2.2. ХІМІЧНИЙ СКЛАД ВІРУСІВ

Віруси відрізняються від усіх інших форм життя своїм простим хімічним складом, який включає геном, що має одну або кілька молекул або ДНК, або РНК, протеїни, які утворюють віріон (тобто структурні білки, включаючи білки капсиди, в деяких випадках білки оболонки, такі як глікопротеїни та матричні білки), білки, необхідні для складання віріону (неструктурні білки), білки, які полегшують вірусне поглинання механізми клітин-хазяїна (ферменти, що беруть участь у вірусній реплікації) а деякі віруси включають вуглеводи (переважно як бічні ланцюги на глікопротеїнах) та ліпіди.

Віруси демонструють надзвичайно різноманітну стратегію експресії своїх генів та реплікації своїх геномів. Розуміння таких властивостей вірусів має велике практичне значення, особливо в розумінні патогенезу інфекцій і захворювань та застосуванні раціональних засобів профілактики й контролю захворювань. Багато з виявлених останнім часом вірусів мають дуже обмежений діапазон хазяїв і тканинні тропізми. По мірі виявлення все більшої кількості таких вірусів, можемо очікувати на додаткові нові стратегії реплікації та експресії геному, кожен з яких потребує нових підходів до дослідження.

### ВІРУСНІ НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ

Вірусні гени кодуються або в геномах ДНК, які можуть бути дволанцюговими чи одноланцюговими і можуть бути однолінійними (усі вірусні гени, що містяться в одній молекулі нуклеїнової кислоти) або дволінійними, а також сегментованими (вірусні гени, розподілені в декількох молекулах або сегментах нуклеїнової кислоти). Наприклад, серед вірусів РНК лише віруси родин *Reoviridae* та *Birnaviridae* мають дволанцюговий геном РНК, і ці геноми сегментовані (*Reoviridae*: 10, 11 або 12 сегментів, залежно від роду; *Birnaviridae*: 2 сегменти). Усі вірусні геноми є гаплоїдними, тобто містять лише одну копію кожного гена, за винятком ретровірусних геномів, які є диплоїдними.

## **ВІРУСНИЙ ГЕНОМ ДНК**

Геном усіх вірусів ДНК хребетних складається з однієї молекули, яка є дволанцюговою, за винятком парвовірусів.

Геноми ДНК можуть бути лінійними або кільцевими, залежно від родини вірусів. ДНК поліомавірусів, гепаднавірусів та цирковірусів є циркулярними (кільцевими). Кільцева ДНК гепаднавірусів частково дволанцюгова, частково одноланцюгова. Циркулярна (кільцева) ДНК паповавірусів також замикається. Більшість лінійних вірусних ДНК мають характеристики, які дозволяють їм прийняти кільцеву конфігурацію, що є вимогою до реплікації за допомогою механізму кочення, що котиться.

Розмір геномів вірусної ДНК коливається від 1,7 кбіт/с для деяких цирковірусів, до понад 200 кбіт/с для найбільшого з дволанцюгових герпесвірусів ДНК і поксвірусів. Оскільки 1 кб або 1 кбіт для дволанцюгової ДНК містить достатню генетичну інформацію для кодування приблизно одного білка середнього розміру, можна припустити, що вірусні ДНК містять приблизно від 2 до 200 генів, що кодує приблизно від 2 до 200 білків.

Вірусні ДНК містять кілька видів некодуючих послідовностей, деякі з яких збереглися протягом еволюційного часу, оскільки вони кодують життєві функції. До них відносяться: ініціація реплікації ДНК, розпізнавання РНК-полімерази, ініціація трансляції та термінації, сплайсинг РНК, тощо.

## **ВІРУСНИЙ ГЕНОМ РНК**

За винятком реовірусів і бірнавірусів, геноми всіх хребетних РНК-вірусів є ондонитковими. Вони можуть бути однопартійними або багатопартійними (ті, що мають сегментовані геноми на часинки, укладені в різні капсиди, які незалежно передаються): наприклад, ретровіруси, параміксовіруси, рабдовируси, філовіруси, коронавіруси, артеровіруси, пікорнавіруси, тогавіруси, і флавівіруси мають геноми однопартійний (однчастинний), тоді як ортоміксовіруси, буньявіруси, реовіруси та бірнавіруси є багатопартійними (багатчастинними). Геноми аренавірусів

складаються з 2 сегментів, буньявірусів – 3, ортоміксовірусів – 6, 7 або 8 (залежно від роду), бірнавірусів – 2 та реовірусів – 10, 11 або 12 (залежно від роду). Кожна молекула РНК у цих вірусів є унікальною (часто кодує один білок). Однак одноланцюгова РНК буньявірусів і аренавірусів виявляється «круглою» через «липкі» кінці, пов'язані з воднем. Геноми одноланцюгових РНК-вірусів мають вторинну структуру, області базового сполучення, що викликають утворення петель, шпильок, тощо, які, ймовірно, служать сигналами, що контролюють реплікацію нуклеїнової кислоти, транскрипцію, трансляцію та / або упаковку в капсид.

Одноланцюгову геномну РНК можна визначити відповідно до її полярності. Якщо вона має ту саму полярність, що і мРНК, тобто вона може направляти синтез білка – має позитивну полярність. Це стосується пікорнавірусів, каліцивірусів, тогавірусів, флавівірусів, коронавірусів та ретровірусів. Якщо послідовність геномних нуклеотидів є комплементарною послідовності мРНК – має негативну полярність. Це стосується параміксовірусів, рабдовирусів, філовірусів, ортоміксовірусів, арена- та буньявірусів, які мають у віріоні залежну від РНК полімеразу РНК (транскриптазу), яка в зараженій клітині транскрибує позитивну чутливість РНК, використовуючи вірусний геном як шаблон. З аренавірусами та одним родом буньявірусів один із сегментів РНК є амбісенсом, наприклад, частина «+РНК» та частина «-РНК», тобто вібріони у яких в одній популяції зустрічається як позитивна так і негативна полярність геному, називаються амбісенс-вірусами. Там, де вірусна РНК має позитивний сенс, вона зазвичай поліаденільована на своєму 3 кінці (у пікорнавірусах, каліцивірусах, тогавірусах та коронавірусах, але не у флавівірусах) та обмежена на її 5' кінці (тогавіруси, флавівіруси, коронавіруси).

Розмір одноланцюгових вірусних геномів РНК коливається в межах від 1,7 до 21 кбіт, а у дволанцюгових РНК-вірусів від 18 до 27 кбіт, набагато менший діапазон, ніж серед вірусів ДНК. Відповідно, ці віруси кодують менше білків, ніж багато вірусів ДНК, як правило, менше десятка.

Більшість сегментів геномів ортоміксовірусів та реовірусів є індивідуальними генами, кожен з яких кодує один унікальний білок.

### **АНОМАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСНИХ ГЕНОМІВ**

Вірусні препарати часто містять деякі частинки з нетиповим вмістом нуклеїнової кислоти. Кілька копій повного вірусного геному можуть бути укладені в межах одного віріона, або можуть утворюватися віріони, які не містять нуклеїнової кислоти (порожні частинки) або мають неповний геном (дефектні інтерферуючі частинки).

### **ВІРУСНІ БІЛКИ**

Віріони всіх вірусів хребетних містять кілька різних білків, кількість яких становить від 1 у простого вірусу до > 100 у складного. Деякі білки, кодовані вірусами, є структурними, тобто їх використовують для побудови капсиду та інших компонентів віріона. Інші білки неструктурні; деякі з них, що не входять до складу зрілого віріона, беруть участь у складанні віріона, а інші беруть участь у різних аспектах вірусних реплікацій. Останні – це ферменти, більшість з яких беруть участь у реплікації нуклеїнової кислоти, транскрипції та трансляції, а також у відключенні функцій клітин-хазяїв та руйнуванні її механізму вірусно-синтетичної діяльності.

### **ВІРУСНІ ГЛІКОПРОТЕЇНИ**

Більшість вірусних глікопротеїнів зустрічаються у вигляді мембран, закріплених пепломерами (шипамі), що простягаються назовні від оболонки складних вірусів, але віріони деяких таких вірусів також містять глікозилізовані внутрішні або зовнішні білки капсиду. Бічні ланцюги олігосахариду (глікони) приєднані N-глікозидними або, рідше, O-глікозидними зв'язками. Оскільки вони синтезуються клітинними глікозилісними трансферазами, склад цукру цих гліканів відповідає складу глікопротеїдів клітинної мембрани клітин.

**Глікозилювання білків.** Віруси експлуатують клітинні речовини, які зазвичай використовуються для синтезу мембранних та експортованих секреторних глікопротеїнів. Додавання цукрів відбувається послідовно,

коли білок прогресує від ендоплазматичного ретикулума до комплексу Гольджі, а потім до плазматичної мембрани. Бічні ланцюги вірусних оболонок глікопротеїнів, як правило, є сумішшю простих (висока маноза і складних олігосахаридів, які зазвичай зв'язані (до аспарагіну) або, рідше, О-пов'язані (до серину або треоніну). Склад олігосахаридів визначається не тільки за амінокислотною послідовністю та третинною структурою відповідних білків, але за клітинними глікозилтрансферазами, що переважають у типових клітинах, в яких вірус накопичується.

### **ЛІПІДИ ВІРУСНОЇ ОБОЛОНКИ**

Більшість ліпідів, виявлених в оболонці вірусів кодуються вірусними глікопротеїновими пепломерами (шипами). Склад ліпідів окремих вірусів відрізняється залежно від складу мембранних ліпідів клітин-хазяїв, з яких вони походили. Склад мембранних ліпідів вірусів також змінюється залежно від конкретної мембранної системи, використаної для виходу віріона. Наприклад, ліпіди параміксовірусів, що виділяються з плазматичної мембрани клітин-хазяїв, відрізняються від ліній буньявірусів та коронавірусів, які виділяються з мембран внутрішньоцитоплазматичних органел. Ліпіди складають близько 20-35% від сухої маси більшості вірусів, що охоплюються; приблизно 50-60% ліпідів вірусної оболонки є фосфоліпідом, а більша частина залишку – холестерином.

### *Контрольні запитання*

- 1. Які форми вірусів Ви знаєте ?*
- 2. Чим відрізняються прості та складнобудовані віруси ?*
- 3. З чого складаються мінімальні віруси ?*
- 4. Що таке «суперкапсид» ?*
- 5. У чому полягає різниця між структурними та неструктурними вірусними білками ?*
- 6. Чим представлений геном вірусів ? Чи всі віруси є гаплоїдними ? Чи зустрічаються серед них диплоїдні ?*

## РОЗДІЛ 3

### ВІРУСНА СИСТЕМАТИКА ТА НОМЕНКЛАТУРА

Існують дані, які свідчать про те, що всі організми можуть бути заражені тими чи іншими вірусами. Наприклад, 90 % землян, а саме, кожен дев'ятий з десяти заражений герпесвірусом, який після потрапляння в організм залишається в ньому назавжди (так званий сплячий вірус). Кількість різних вірусів, що існують як збудники хвороб сплячий вірус (латентні віруси прихованих інфекцій) у тварин, рослин, безхребетних, найпростіших, грибів та бактерій, відповідно, дуже велика, більше 4600 різних вірусів та більше 30 000 різних штамів і підтипів були розпізнані (окремі штами та підтипи часто мають різний характер впливу на здоров'я або економічне значення). Відомо, що кілька сотень різних вірусів здатні викликати перезараження лише між людьми, а трохи менше від окремих тварин (худоба, коні, дикі та домашні тварини, лабораторні тварини, птахи, плазуни, земноводні та риби). А значна частина всіх існуючих вірусів людей і тварин відокремлені, тобто притаманні лише одному виду.

Оскільки всі віруси, незалежно від їх господарів, мають індивідуальні властивості, вірусологи розробили єдину систему класифікації та номенклатуру, яка охоплює всі віруси – це система Міжнародного комітету з питань таксономії вірусів (ICTV). Тому перед нами постало завдання описати насамперед віруси, які викликають захворювання у тварин; проте в деяких випадках таксономічні лінії розгалужуються серед вірусів тварин, вірусів людини, вірусів, що передаються членистоногими, тощо.

Найперша класифікація вірусів базувалась на загальних клінічних та патогенних властивостях, загальних тропізмах органів та загальних екологічних характеристиках. Наприклад, віруси, що викликають гепатит (наприклад, гепатит собак – аденовірус, та вірус гепатиту В – гепаднавірус), можуть бути об'єднані як «віруси гепатиту».

Наступні таксономічні системи були зосереджені на самих вірусах і базувалися на:

- визначенні розміру віріона (за допомогою ультрафільтрації та електронної мікроскопії);
- морфології віріона, що визначається електронною мікроскопією;
- стабільності віріона, що визначається різними рН та температурою, впливом ліпідних розчинників та миючих засобів тощо;
- антигенності віріона, що визначається різними серологічними методами.

Цей підхід мав успіх, оскільки після вивчення великої кількості вірусів та їх характеристик, які використовували для побудови загальної таксономічної системи, у більшості випадків потрібно було лише дослідити декілька характеристик, щоб розмістити "невідомого" у відповідному таксоні, і звідти конкретно ідентифікувати його

Сьогодні первинними критеріями для розмежування основних вірусних таксонів є:

1. тип та характер вірусного геному;
2. стратегія вірусної реплікації;
3. структура віріона.

Послідовність або часткове секвенування вірусного геному забезпечує потужну таксономічну інформацію, і це першочергово зазначають в протоколах ідентифікації. Референтні послідовності геномів для всіх вірусних таксонів доступні у публічних базах даних (наприклад, Gen-Bank, Національний центр інформації про біотехнології, Національна медична бібліотека, Національний інститут здоров'я, тощо). Такий підхід у більшості випадків дозволяє негайно перейти до конкретного таксономічного розміщення, хоча традиційні методи часто все ще використовуються.

Універсальна система вірусної систематики встановлюється на рівнях порядку (ряду), родини, підродини, роду та видів. Назви ряду закінчуються суфіксом *-virales*, родини із суфіксом *-viridae*, підродини із суфіксом *-virinae*, та роди із суфіксом *-virus*. Нижні рівні, такі як підвиди, штами та

варіанти, встановлюються для практичних цілей, таких як діагностика та розробка вакцини, але це не питання формальної класифікації та на цих нижчих рівнях не існує універсальних визначень чи номенклатури.

Сучасна універсальна система таксономії вірусів, яка включає збудників тварин та людини (1269 видів) охоплює п'ять порядків, 38 родин, з яких 12 – ДНК-геномні та 26 – РНК-геномні, 12 підродин і 233 роди.

Сучасна класифікація вірусів базується на їхніх фундаментальних властивостях, з яких основними є ознаки, що характеризують:

- вірусний генوم (РНК або ДНК, одно- або дволанцюговий);
- механізм реплікації та транскрипції;
- морфологію віріонів.

Таксономічну характеристику описували опираючись на наукові публікації О.С. Калініної – вітчизняного вірусолога сьогодення.

### **КЛАСИФІКАЦІЯ ДНК-ГЕНОМНИХ ВІРУСІВ**

ДНК-геномні віруси хребетних тварин і людини (546 видів) класифіковано в порядок *Herpesvirales* (об'єднує родини *Herpesviridae* та *Alloherpesviridae*), 12 родин, 5 підродин і 113 родів (Kalinina et al., 2015; Kalinina, 2016).

Родини *Poxviridae*, *Iridoviridae* і *Parvoviridae*, крім вірусів хребетних, містять віруси комах. ДНК-геномним вірусам, незалежно від складності структурної організації, властивий ікосаедральний тип симетрії капсиду. Виняток становлять представники родини *Poxviridae*, які мають порівняно з іншими вірусами нетрадиційну будову (Kalinina et al., 2015; Kalinina, 2016). Таксономічна характеристика ДНК-геномних вірусів хребетних тварин і людини подана згідно з інформацією Міжнародного комітету з таксономії вірусів (МКТВ) випуску 2015 р. (ратифікація 2016 р.).

**Родина *Poxviridae*** (поксвіруси) – 1 підродина, 10 родів, 38 видів.

**Підродина *Chordoroxvirinae*** (10 родів).

1. *Avipoxvirus* (10 видів): вірус віспи курей, індиків, перепілок, канарок,



горобців, шпаків, папуг та ін.

2. Рід *Capripoxvirus* (3 види) вірус віспи овець, кіз, вірус нодулярного дерматиту ВРХ.

3. Рід *Cervidpoxvirus* (1 вид): вірус віспи мулів та оленів.

4. Рід *Crocodylidpoxvirus* (1 вид): вірус віспи нільських крокодилів.

5. Рід *Leporipoxvirus* (4 види): віруси міксоми, фіброми кролів, зайців, білок.

6. Рід *Molluscipoxvirus* (1 вид): вірус контагіозного молюска.

7. Рід *Orthopoxvirus* (10 видів): віруси вісповакцини, натуральної віспи, віспи корів, верблюдів, мавп, єнотів, скунсів та ін.

8. Рід *Parapoxvirus* (4 види): псевдо-віспа корів, вірус папульозного стоматиту ВРХ та ін.

9. Рід *Suipoxvirus* (1 вид): вірус віспи свиней.

10. Рід *Yatapoxvirus* (2 види) віруси пухлин мавп

**Характеристики родини.** Віріони більшості поксвірусів хребетних мають форми цеглини із заокругленими кутами, розміром (300...450)х(170...260) нм. Виняток становлять представники роду *Parapoxvirus*, віріони яких овоїдної форми, розміром (220...300)х(140...170) нм, і роду *Molluscipoxvirus* – овоїдної або молюскоподібної форми, розміром 320х250 нм.

Структура:

- 1) зовнішня оболонка (з трубчастими ворсинками);
- 2) серцевина (у вигляді двовгнутого диска);
- 3) зовнішній шар із циліндричних субодиниць;
- 4) внутрішня гладка мембрана;
- 5) дволанцюгова ДНК з ковалентно замкнутими кінцями розміром 170-250 кбіт;
- 6) латеральні тіла;
- 7) 100 білків, у т. ч. ДНК-залежна РНК-полімераза (транскриптаза).

Реплікація та складання віріонів відбуваються в цитоплазмі. Віріони транспортуються до плазмолемі через комплекс Гольджі та виходять із

клітини шляхом екзоцитозу або після її лізису.

Передача здійснюється прямим контактним шляхом (включаючи рани, потертості) та повітрянокрапельним.

**Родина *Asfarviridae* (асфарвіруси)** – 1 рід, 1 вид.

1. Рід *Asfivirus* (1 вид): вірус африканської чуми свиней.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметр 175-215 нм.

Структура:

- 1) зовнішня ліпопротеїнова оболонка;
- 2) ікосаедральний нуклеокапсид;
- 3) дволанцюгова ДНК розміром 170-190 кбіт;
- 4) 34 білки, у т. ч. ДНК-залежна РНК-полімераза (транскриптаза).

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а складання і вихід віріонів із клітини – брунькуванням через плазмолему.

Штами вірусів відрізняється вірулентністю. Деякі штами викликають важку хворобу і летальність складає майже 100%, тоді як інші піддаються лікуванню або проходять навіть у безсимптомній формі. Вірус передається контактним шляхом або кліщами.

**Родина *Iridoviridae* (ірідовіруси)** – 3 роди, 8 видів.

1. Рід *Lymphocystivirus* (1 вид): вірус лімфоцистозу.

2. Рід *Megalocytivirus* (1 вид): вірус інфекційного некрозу селезінки і нирок.

3. Рід *Ranavirus* (6 видів): віруси жаб, тигрових амбістом, європейських сомів, та ін.

**Характеристики родини.** Віріони сферичної форми, діаметром 130-300 нм.

Структура:

- 1) зовнішня ліпопротеїнова оболонка;
- 2) ікосаедральний нуклеокапсид;
- 3) дволанцюгова ДНК розміром 150-350 кбіт (вірус комара з райдужним кодом має геном розміром 440 кбіт – найбільший геном будь-якого вірусу);

4) понад 20 білків, у т. ч. ДНК- залежна РНК-полімераза (транскриптаза).

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а складання і вихід віріонів із клітини - брунькуванням через плазмолему.

**Родина *Herpesviridae* (герпесвіруси) – 3 підродини, 13 родів, 86 видів.**

**I. Підродина *Alphaherpesvirinae* (5 родів)**

1. Рід *Itovirus* (2 види): альфагерпесвіруси куриних

2. Рід *Mardivirus* (5 видів): альфагерпесвіруси куриних, качиних, індиків, голубиних.

3. Рід *Scutavirus* (1 вид): альфагерпесвірус морських черепах.

4. Рід *Simplexvirus* (12 видів): альфагерпесвіруси людини, великої рогатої худоби, кролів та ін.

5. Рід *Varicellovirus* (17 видів): альфагерпесвіруси людини, великої рогатої худоби, кіз, коней, свиней, оленів, собак, котів та ін.

**II. Підродина *Bethaherpesvirinae* (4 роди)**

1. Рід *Cytomegalovirus* (8 видів): бетагерпесвіруси людини, нічних мавп, капуцинових мавп, макак, шимпанзе, павіанів, білячих мавп.

2. Рід *Muromegalovirus* (3 види): бетагерпесвіруси мишей.

3. Рід *Proboscivirus* (1 вид): бетагерпесвірус слонів.

4. Рід *Roseolovirus* (3 види): бетагерпесвіруси людини 6А, 6В.

**III. Підродина *Gammaherpesvirinae* (4 роди)**

1. Рід *Lymphocryptovirus* (8 видів): гаммагерпесвіруси людини, шимпанзе, павіанів, макак та ін.

2. Рід *Macavirus* (9 видів): великої рогатої худоби, овець, кіз, свиней.

3. Рід *Percavirus* (3 види): гаммагерпесвіруси коней.

4. Рід *Rhadinovirus* (9 видів).

**Характеристики родини.** Віріони сферичної форми, діаметром 85-300 нм.

Структура:

1) зовнішня ліпопротеїнова оболонка (з пепломерами);

- 2) тегумент;
- 3) ікосаедральний капсид (162 капсомери);
- 4) серцевина;
- 5) дволанцюгова ДНК розміром 125-235 кбіт;
- 6) 20-32 білки.

Реплікація відбувається в ядрі, а складання віріонів – брунькуванням через ядерну мембрану. Віріони виходять із клітини шляхом екзоцитозу, транспортуючись у цитоплазматичних вакуолях, які зливаються з плазмолемою. Особливістю всіх герпесвірусних інфекцій є пожиттєва інфекція, як правило, в латентній формі. Екскреція, особливо в слині або генітальних виділеннях, може відбуватися постійно або з періодичністю, з або без випадків повторних клінічних ознак. Деякі віруси підродини *Gammaherpesvirinae* викликають пухлини (наприклад, вірус Епштейна-Барра у людини, що асоціюється з раком носоглотки та лімфомою Беркітта).

**Родина *Alloherpesviridae* (аллогерпесвіруси)** – 4 роди, 12 видів.

1. Рід *Batrachovirus* (2 види): герпесвіруси жаб.
2. Рід *Cyprinivirus* (4 види): герпесвіруси коропових, вугрів.
3. Рід *Ictalurivirus* (3 види): герпесвіруси канальних сомиків, осетрових.
4. Рід *Salmonivirus* (3 види): герпесвіруси лососевих.

**Характеристики родини.** Віріони сферичної форми, діаметром 150-200 нм.

Структура:

- 1) зовнішня ліпопротеїнова оболонка (з пепломерами);
- 2) тегумент;
- 3) ікосаедральний капсид (162 капсомери);
- 4) серцевина;
- 5) дволанцюгова ДНК;
- 6) понад 20 білків.

Транскрипція та реплікація вірусного геному відбуваються в ядрі, а складання віріонів – брунькуванням через ядерну мембрану й остаточно –

через мембрани комплексу Гольджі. Віріони виходять із клітини шляхом екзоцитозу.

**Родина *Adenoviridae* (аденовіруси) - 5 родів, 50 видів.**

1. Рід *Atadenovirus* (5 видів): атаденовіруси овець D, великої рогатої худоби D, качок A, змії A.

2. Рід *Aviadenovirus* (12 видів): авіаденовіруси курей A, B, C, D, E, гусей A, качок B, індиків B, C, D, голубів A, соколів A.

3. Рід *Ichtadenovirus* (1 вид): іхтаденовірус осетрових A.

4. Рід *Mastadenovirus* (27 видів): мастаденовіруси людини C, A, B, D, E, F, G, великої рогатої худоби A, B, C, овець A, B, свиней A, B, C, коней A, B, собак A, мавп A, B, C, кажанів A, B, мишей A, B, C.

5. Рід *Siadenovirus* (5 видів): сіаденовіруси жаб, індиків A, великих синиць A, хижих птахів A.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 70-90 нм.

Структура:

1) ікосаедральний капсид (252 капсомери, вершинні капсомери утворюють 12 фібрил);

2) серцевина;

3) дволанцюгова ДНК розміром від 36 до 44 кбіт;

4) 10-14 білків. Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі, і їх реплікація сприяє великій модуляції імунної відповіді господаря. Вихід віріонів із клітини – внаслідок її деструкції.

Віруси мають вузький діапазон господарів. Багато аденовірусів викликають стійку інфекцію і можуть бути реактивовані імуносупресією – деякі віруси, такі як аденовірус коня, викликають тяжке захворювання у імунокомпроментованих господарів. Деякі з аденовірусів людини, великої рогатої худоби та курей викликають пухлини за вакцинації новонароджених хом'яків і були використані в експериментальних дослідженнях онкогенезу, але жоден не спричиняє пухлин у природного господаря. Імовірно поствакцинальна пухлина (саркома) виникає в

наслідок невідповідних або надзвичайно сильних запальних або імунологічних реакціях, пов'язаних з наявністю компонентів вакцини, які призводили до неконтрольованого росту фібробластів і міофібробластів.

**Родина *Papillomaviridae* (папіломавіруси) – 49 родів, 116 видів.**

1. Рід *Alphapapillomavirus* (14 видів): альфапапіломавіруси.
2. Рід *Betapapillomavirus* (6 видів): бетапапіломавіруси.
3. Рід *Chiapapillomavirus* (3 види): чіпапіломавіруси.
4. Рід *Deltapapillomavirus* (6 видів): дельтапапіломавіруси.
5. Рід *Dyochiapapillomavirus* (1 вид): диочіпапіломавірус.
6. Рід *Dyodeltapapillomavirus* (1 вид): диодельтапапіломавірус.
7. Рід *Dyoeppsilonpapillomavirus* (1 вид): диоепсілонпапіломавірус.
8. Рід *Dyoetarapilloma- virus* (1 вид): диоетапапіломавірус 1.
9. Рід *Dyoiotapapillomavirus* (2 види): диоіотапапіломавіруси.
10. Рід *Dyokappapapillomavirus* (2 види): диокаппапапіломавіруси.
11. Рід *Dyolambdapapilloma- virus* (1 вид): диолямбдапапіломавірус.
12. Рід *Dyomupapillomavirus* (1 вид): диомупапіломавірус.
13. Рід *Dyonupapillomavirus* (1 вид): дионупапіломавірус.
14. Рід *Dyoomegapapillomavirus* (1 вид): диоомегапапіломавірус.
15. Рід *Dyoomikronpapillomavirus* (1 вид): диоомікронпапіломавірус.
16. Рід *Dyophiapapillomavirus* (1 вид): диофіпапіломавірус.
17. Рід *Dyopiapapillomavirus* (1 вид): диопіпапіломавірус.
18. Рід *Dyopsipapillomavirus* (1 вид): диопсіпапіломавірус.
19. Рід *Dyorhopapillomavirus* (1 вид): диоропапіломавірус.
20. Рід *Dyosigmatapilloma- virus* (1 вид): диосігмапапіломавірус.
21. Рід *Dyotapapillomavirus* (1 вид): диотаупапіломавірус.
22. Рід *Dyothetapapillomavirus* (1 вид): диотетапапіломавірус.
23. Рід *Dyouplesilontapapillomavirus* (1 вид): диоупсілонпапіломавірус.
24. Рід *Dyoxiapilloma- virus* (1 вид): диоксіпапіломавірус.
25. Рід *Dyozetapapillomavirus* (1 вид): диозетапапіломавірус.
26. Рід *Epsilonpapillomavirus* (1 вид): епсілонпапіломавірус.
27. Рід *Etapapillomavirus* (1 вид): етапапіломавірус.

28. Рід *Gammapapillomavirus* (26 видів): гаммапапіломавіруси.
29. Рід *Iotapapillomavirus* (1 вид): іотапапіломавірус.
30. Рід *Kappapapillomavirus* (2 види): каппапа- піломавіруси.
31. Рід *Lambdapapillomavirus* (5 видів): лямбдапапіломавіруси.
32. Рід *Murpapillomavirus* (3 види): мупапіломавіруси.
33. Рід *Nurpapillomavirus* (1 вид): нупапіломавірус.
34. Рід *Omegapapillomavirus* (1 вид): омегапапіломавірус.
35. Рід *Omikronpapillomavirus* (1 вид): омікропапіломавірус.
36. Рід *Phiapapillomavirus* (1 вид): фіпапіломавірус.
37. Рід *Pipapillomavirus* (2 види): піпапіломавіруси.
38. Рід *Psipapillomavirus* (1 вид): псіпапіломавірус.
39. Рід *Rhopapillomavirus* (2 види): ропапіломавіруси.
40. Рід *Sigmapapilloma- virus* (1 вид): сігмапапіломавірус.
41. Рід *Taupapillomavirus* (3 види): таупапіломавіруси.
42. Рід *Thetapapillomavirus* (1 вид): тетапапіломавірус.
43. Рід *Treisdeltapapillomavirus* (1 вид): трайсдельтапапіломавірус.
44. Рід *Treisepsilonpapillomavirus* (1 вид): трайсепсілонпапіломавірус.
45. Рід *Trei- setapapillomavirus* (1 вид): трайсетапапіломавірус.
46. Рід *Treiszetapapillomavirus* (1 вид): трайзетапапі- ловавірус.
47. Рід *Upsilonpapillomavirus* (3 види): упсілопапіломавіруси.
48. Рід *Xipapillomavirus* (3 види): ксіпапіломавіруси.
49. Рід *Zetapapillomavirus* (1 вид): зетапапіломавірус.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 55 нм.

Структура:

- 1) ікосаедральний капсид (72 капсомери);
- 2) дволанцюгова кільцева ДНК, розміром 8 кбт;
- 3) 2 білки.

Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі, а вихід віріонів із клітини – внаслідок її деструкції. Окремі папіломавіруси мають вузький діапазон господарів.

**Родина *Polyomaviridae* (поліомавіруси)** – 4 роди, 76 видів.

1. Рід *Alphapolyomavirus* (36 видів): поліомавіруси хатніх мишей, сірійських хом'ячків та ін.

2. Рід *Betapolyomavirus* (26 видів): поліомавіруси макак-резусів, людини, мишей та ін

3. Рід *Deltapolyomavirus* (4 види): поліомавіруси людини.

4. Рід *Gammapolyomavirus* (7 видів): поліомавіруси птахів, сірих гусей, галок, снігурі та ін..

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 40-45 нм.

Структура:

- 1) ікосаедральний капсид (72 капсомери);
- 2) дволанцюгова кільцева ДНК, розміром 5 кбіт;
- 3) 3 білки.

Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі, а вихід віріонів із клітини - внаслідок її деструкції. Окремі поліомавіруси мають вузький діапазон господарів.

**Родина *Hepadnaviridae* (гепаднавіруси)** – 2 роди, 9 видів.

1. Рід *Avihepadnavirus* (2 види): віруси гепатиту В качок, чапель.

2. Рід *Orthohepadnavirus* (7 видів): віруси гепатиту В, гепатиту В довгопалих нічниць та ін.

**Характеристики родини.** Віріони сферичної форми, діаметром 42 нм.

Структура:

- 1) зовнішня ліпопротеїнова оболонка;
- 2) ікосаедральний нуклеокапсид (серцевина);
- 3) дволанцюгова кільцева ДНК;
- 4) 6 білків, у тому числі ДНК-залежна ДНК-полімераза.

Геном складається з однієї молекули кільцевої, частково дволанцюгової, частково одноланцюгової ДНК, що складається з довгого (3,2 кб) і короткого (1,7-2,8 кб) ланцюга (із дефектом плюс-нитки на 20-50%).



Реплікація та складання серцевини віріонів відбуваються в ядрі гепатоцитів і викликають гепатит, який може набути хронічного перебігу хвороби, цирозу та первинної гепатоцелюлярної карциноми. Реплікація включає проміжний РНК і вимагає кодованої вірусом зворотної транскриптази.

Віріони формуються брунькуванням через мембрани ендоплазматичної сітки і виходять із клітини шляхом екзоцитозу.

**Родина *Parvoviridae* (парвовіруси)** – 1 підродина, 8 родів, 41 вид.

**Підродина *Parvovirinae*** (8 родів).

1. Рід *Amdoparvovirus* (2 види): амдопарвовірус м'ясоїдних.
2. Рід *Aveparvovirus* (1 вид): авепарвовірус куриних.
3. Рід *Bocaparvovirus* (12 видів): бокапарвовіруси копитних, м'ясоїдних та ін.
4. Рід *Copiparvovirus* (2 види): копіпарвовіруси копитних.
5. Рід *Dependoparvovirus* (7 видів): аденоасоційовані депендопарвовіруси А, В, депендопарвовіруси птахів, гусей та ін.
6. Рід *Erythroparvovirus* (6 видів): еритропарвовіруси приматів, гризунів, копитних.
7. Рід *Protoparvovirus* (5 видів): протопарвовіруси гризунів, копитних, м'ясоїдних, приматів.
8. Рід *Tetraparvovirus* (6 видів): тетрапарвовіруси приматів, копитних та ін.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 18-26 нм.

Структура:

- 1) ікосаедральний капсид (32 капсомери);
- 2) одноланцюгова ДНК (мінус- або плюс-нитка) розміром 5 кбіт;
- 3) 3-4 білки.

Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі та вимагає функціонування клітин-господарів S фази циклу поділу клітин, що вказує на вірусну потребу в механізмі реплікації ДНК господаря, а вихід віріонів

із клітини – внаслідок її деструкції. Імовірно, деякі парвовіруси потребують коінфекції з іншими вірусами, такими як аденовіруси або герпесвіруси, для їх реплікації. Віруси мають вузький діапазон господарів. Віріони дуже стійкі в навколишньому середовищі.

**Родина *Circoviridae* (цирковіруси)** – 2 роди, 41 вид.

1. Рід *Circovirus* (22 види): цирковіруси свиней, собак, норок, кажанів, качок, гусей, канарок, голубів, хвороби дзьоба і пір'я.

2. Рід *Cyclovirus* (19 видів): цикловіруси людини, ВРХ, кіз, курей, кажанів.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 15-25 нм.

Структура:

- 1) ікосаедральний капсид (32 капсомери);
- 2) одноланцюгова кільцева (ковалентно закриті кінці) ДНК (мінус-нитка) розміром 1,7-2,3 кб;
- 3) 1 білок.

Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі клітин у S фазі клітинного циклу, а вихід віріонів із клітини – внаслідок її деструкції.

**Родина *Anelloviridae* (анелловіруси)** – 12 родів, 68 видів.

1. Рід *Alphatorquevirus* (29 видів): віруси тонкого намиста.
2. Рід *Betatorquevirus* (12 видів): віруси маленького тонкого намиста.
3. Рід *Deltatorquevirus* (1 вид): вірус тонкого намиста тупай.
4. Рід *Epsilontorquevirus* (1 вид): вірус тонкого намиста тамаринів.
5. Рід *Etatorquevirus* (2 види): віруси тонкого намиста котів.
6. Рід *Gammatorquevirus* (15 видів): віруси проміжного тонкого намиста
7. Рід *Gyrovirus* (1 вид): вірус анемії курчат.
8. Рід *Iotatorquevirus* (2 види): віруси тонкого намиста свиней 1a, 1b.
9. Рід *Kappatorquevirus* (2 види): віруси тонкого намиста свиней k2a, k2b.
10. Рід *Lambdatorquevirus* (1 вид): вірус тонкого намиста каліфорнійських морських левів.

11. Рід *Thetatorquevirus* (1 вид): вірус тонкого намиста собак.

12. Рід *Zetatorquevirus* (1 вид): вірус тонкого намиста нічних мавп.

**Характеристики родини.** Віріони ікосаедральної форми, діаметром 30-32 нм.

Структура:

1) ікосаедральний капсид;

2) одноланцюгова кільцева ДНК (мінус- нитка);

3) 2-4 білки.

Реплікація та складання віріонів відбуваються в ядрі, а вихід віріонів із клітини – внаслідок її деструкції.

### КЛАСИФІКАЦІЯ РНК-ГЕНОМНИХ ВІРУСІВ

РНК-геномні віруси хребетних (680 видів) класифіковано в 4 порядки, 26 родин, 6 підродин і 119 родів. Порядок *Mononegavirales* об'єднує родини *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Filoviridae*, *Bornaviridae*, *Nyamiviridae* і *Sunviridae*, порядок *Nidovirales* – родини *Coronaviridae* та *Arteriviridae*, порядок *Bunyavirales* – родини *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Peribunyaviridae* і *Phenuiviridae*, порядок *Picornavirales* – родину *Picornaviridae*. Родини *Rhabdoviridae*, *Peribunyaviridae*, *Phenuiviridae*, *Nodaviridae*, *Reoviridae* і *Birnaviridae*, крім вірусів хребетних, містять віруси комах, а родини *Rhabdoviridae*, *Phenuiviridae* і *Reoviridae* – віруси рослин. До родини *Reoviridae* входить реовірус китайських крабів, а до родини *Birnaviridae* – вірус морських двостулкових молюсків. Є один «плавучий» рід *Deltavirus*, який не належить до родин (Virus Taxonomy, 2016).

Таксономічну характеристику родин РНК-геномних вірусів хребетних тварин і людини подано згідно з інформацією Міжнародного комітету з таксономії вірусів (МКТВ) випуску 2016 р. (ратифікація 2017 р.) (Virus Taxonomy, 2016).

**Родина *Paramyxoviridae* (параміксовіруси) – 7 родів, 49 видів.**

1. Рід *Aquarparamyxovirus* (1 вид): аквапараміксовірус лососів.

2. Рід *Avulavirus* (13 видів): авулавіруси птахів.
3. Рід *Ferlavirus* (1 вид): ферлавірус рептилій.
4. Рід *Henipavirus* (5 видів): хеніпавіруси Хендра, Ніпах, Кедр, Моджіанг, ганських кажанів.
5. Рід *Morbillivirus* (7 видів): морбіллівіруси кору, чуми великої рогатої худоби, дрібних жуйних, собак, тюленів, котів, китоподібних.
6. Рід *Respirovirus* (5 видів): респіровіруси мишей, людини, великої рогатої худоби, свиней.
7. Рід *Rubulavirus* (17 видів): рубулавіруси епідемічного паротиту, людини, ссавців, мавп, свиней та ін.

**Характеристики родини.** Параміксовірус схожий на (орто) міксовіруси; віріони плеоморфної форми (зустрічаються сферичні, а також нитчасті форми), діаметром 150-300 нм. Віріони вкриті великими пепломерами і містять ялиноподібну спіральну-симетричний нуклеокапсид. Геном складається з єдиної лінійної молекули негативної полярності, одноланцюгової РНК розміром 15-16 кб.

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а збірка відбувається за допомогою брунькування на плазматичних мембранах.

Віруси мають вузький діапазон господарів і їх виявляють лише у хребетних, насамперед у ссавців та птахів. Передача відбувається переважно повітряно-крапельним шляхом

**Родина *Pneumoviridae* (пневмовіруси) – 2 роди, 5 видів.**

1. Рід *Metapneumovirus* (2 види): метапневмовіруси птахів, людини.
2. Рід *Orthopneumovirus* (3 види): ортопневмовіруси людини, великої рогатої худоби, мишей.

**Родина *Rhabdoviridae* (рабдовіруси) – 10 родів, 76 видів.**

1. Рід *Ephemerovirus* (8 видів): ефемеровіруси гарячки великої рогатої худоби.
2. Рід *Ledantevirus* (14 видів): ледантевіруси.
3. Рід *Lissavirus* (14 видів): лісавіруси сказу, європейських кажанів та ін.
4. Рід *Novirhabdovirus* (4 види): новірабдовіруси лососевих риб,

змієголовів.

5. Рід *Perhabdovirus* (3 види): перабдовіруси окунів, морських форелей, вугрів.

6. Рід *Sprivivirus* (2 види): спривівіруси коропів, мальків щук.

7. Рід *Sripuvirus* (5 видів): сріпувіруси.

8. Рід *Tibrovirus* (6 видів): тібровіруси.

9. Рід *Tupavirus* (3 види): тупавіруси.

10. Рід *Vesiculovirus* (16 видів): везикуловіруси.

Некласифікований вірус (1 вид): *вірус Мусса*.

**Характеристики родини.** Віріони рабдовіруса (рабдос, стрижень) мають кулеподібну форму, розміром близько 130-380 x 60-80 нм, і складаються з оболонки, вкритої великими пепломерами, оточуючими спіралью згорнутий циліндричний нуклеокапсид. Геном складається з однієї лінійної молекули негативної полярності, одноланцюгової РНК розміром 13-16 кб.

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а збірка відбувається через брунькування на плазматичних (везикуловіруси) або внутрішньоцитоплазматичних (лізавірусах) мембранах. Вірус сказу продукує помітні цитоплазматичні тільця включення (тільця Негрі) в заражених клітинах.

Віруси мають широкий діапазон господарів; багато реплікуються в і передаються членистоногими. Вірус сказу передається при укусі.

**Родина *Filoviridae* (філовіруси)** – 3 роди, 7 видів.

1. Рід *Cuevavirus* (1 вид): куєвавірус.

2. Рід *Ebolavirus* (5 видів): еболавіруси.

3. Рід *Marburgvirus* (1 вид): марбургвірус Марбург.

**Характеристики родини.** Філовірусні (філо, ниткоподібні) складні віріони плеоморфної форми і мають вигляд довгих ниткоподібних форм, іноді з розгалуженими відростками, а іноді як «U» у формі, «6» або круглої форми. Віріони мають діаметр 80 нм і сильно різняться по довжині (довжина одиниці вірусу Марбурга становить близько 800 нм, вірус Ебола

1000 нм; багатомерні довгі форми мають довжину до 1400 нм). Віріони великі пепломери, що оточують досить жорсткий спіральний нуклеокапсид. Геном складається з однієї лінійної молекули негативного полярності, одноланцюгової РНК розміром 19,1 кб.

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а складання передбачає обволікання через брунькування попередньо сформованих нуклеокапсидів. Нуклеокапсиди накопичуються в цитоплазмі, утворюючи помітні тіла включення.

**Родина *Bornaviridae* (борнавіруси)** – 1 рід, 8 видів.

1. Рід *Bornavirus* (8 видів): борнавіруси ссавців, горобцеподібних, папугоподібних, водоплавних птахів.

**Характеристики родини.** Віріони вірусу хвороби Борна є сферичними, оболонковими (складними), діаметром близько 70-130 нм і містять серцевину діаметром близько 50-60 нм. Геном складається з однієї лінійної молекули негативної полярності, одноланцюгової РНК розміром 8,9 кб. Найбільш незвично геном транскрибується в ядрі клітини-хазяїна в субгеномні мРНК і продукує високий рівень полікістронних мРНК. Геном містить три транскрипційні одиниці, які кодують п'ять білків шляхом зчитування полімерази та посттранскрипційного сплайсування РНК.

Збудники: вірус хвороби Борна є єдиним членом цього таксону; це причина менінгоенцефаломієліту у найрізноманітніших хребетних тварин, включаючи коней, овець, котів та птахів, і експериментально передається гризунам, кролям та приматам (макакам). Серологічні та молекулярні дані (ланцюгова реакція полімерази з використанням праймерів вірусу Борна на зразках мозку людини) свідчать про те, що вірус може заразити людину та викликати нервово-психічні розлади.

**Родина *Nyamiviridae* (ньямівіруси)** – 1 рід, 3 види.

1. Рід *Nyavirus* (3 види): ньявіруси.

**Родина *Sunviridae* (сунвіруси)** – 1 рід, 1 вид.

1. Рід *Sunshinevirus* (1 вид): сунчіневірус рептилій.

**Родина *Orthomyxoviridae* (ортоміксовіруси)** – 7 родів, 9 видів.

1. Рід *Influenzavirus* А (1 вид): вірус грипу А.
2. Рід *Influenzavirus* В (1 вид): вірус грипу В.
3. Рід *Influenzavirus* С (1 вид): вірус грипу С.
4. Рід *Influenzavirus* D (1 вид): вірус грипу D.
5. Рід *Isavirus* (1 вид): вірус інфекційної анемії лососів.
6. Рід *Quarantavirus* (2 види): вірус Кваранфіл.
7. Рід *Thogotovirus* (2 види): вірус Тогото.

**Характеристики родини.** Віріони ортоміксовірусів є плеоморфними (часто зустрічаються також кулясті, але і нитчасті форми), діаметром 80-120 нм. Віріони складаються з оболонки з великими пепломерами (які мають або гемаглютинін, або нейрамінідазу), що оточують спіральну симетричні нуклеокапсидні сегменти різної величини. Геном складається з восьми (віруси грипу А і В) або семи (вірус грипу С) або шести (вірус грипу Thogoto) прямих ліній негативної полярності, одноланцюгові РНК, розміром 10-13,6 кб.

Реплікація відбувається в ядрі та цитоплазмі, а збірка відбувається через брунькування плазматичних мембран. Особливі віруси грипу А заражають людей та інших видів ссавців та птахів; передача міжвидових видів у поєднанні з мутацією та генетичною рекомбінацією пояснюється появою нових пандемічних штамів людини. Трансмісія здійснюється аерозолем і крапельками і передається водою серед качок. Віруси Тогото передаються кліщами і розмножуються як у кліщів, так і у ссавців.

**Родина *Arenaviridae* (аренавіруси)** – 2 роди, 36 видів.

1. Рід *Mammarenavirus* (33 види): маммаренавіруси лімфоцитарного хоріоменінгіту.
2. Рід *Reptarenavirus* (3 види): рептаренавіруси плазунів.

**Характеристики родини.** Аренавірусні (арена, пісок, рибосоми клітин господаря, що нагадують піщані зерна) віріони плеоморфні, діаметром 50-300 нм, має великі клубоподібні пепломерами, що охоплюють два вільно спіральних кругових нуклеокапсидних сегмента. Геном складається з двох молекул (L і S) «кругових» негативної

полярності і амбісенс, одноланцюгових РНК, загальним розміром 10-14 кб. Кругові нуклеокапсиди утворені кінцевими нуклеотидами в парних базах, а не ковалентними зв'язками. Обидва сегменти РНК кодують білки як у вірусних, так і в комплементарних ланцюгах.

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а збірка відбувається через брунькування з плазматичної мембрани. Аренавіруси спричиняють хронічні, часто довічні інфекції у конкретних господарів водойм гризунів. Людина заражається при вдиханні інфікованого аерозолі через висушену сечу гризуна, кал та слину і може спричинити серйозне генералізоване захворювання.

**Порядок *Bunyaviridae* має 9 родин, з яких 4 родини вражають хребетних (*Peribunyaviridae*, *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Phenuiviridae*).**

**Родина *Peribunyaviridae* (перібуньявіруси) – 1 рід, 48 видів.**

1. Рід *Orthobunyavirus* (48 видів): ортобуньявіруси.

**Родина *Hantaviridae* (хантавіруси) – 1 рід, 41 вид.**

1. Рід *Orthohantavirus* (41 вид): ортохантавіруси.

**Родина *Nairoviridae* (найровіруси) – 1 рід, 12 видів.**

1. Рід *Orthonairovirus* (12 видів): ортонайровіруси Дагбі, Бурана, геморагічної гарячки.

**Родина *Phenuiviridae* (фенувіруси) – 1 рід, 10 видів.**

1. Рід *Phlebovirus* (10 видів): флебовіруси гарячки долини Ріфт, москітної гарячки Неаполя, Буяру, Кандіру, Чілібре, Фріджолс, Пунта Торо, Сейлхабед, Укуніемі, SFTS.

**Характеристики родини.** Віріони порядку буньявірус (Буньямвера, місцевість в Уганді) є сферичними, діаметром 80-120 нм і складаються з оболонки з дрібними пепломерами, усередині яких є три кругових спіральних нуклеокапсидних сегмента. Геном складається з трьох молекул (L, M, S) «кругової» негативної або амбісенс, одноланцюгової РНК, 11-21 кб у всіх розмірах. Кругові нуклеокапсиди утворені кінцевими нуклеотидами, що знаходяться в парі, а не ковалентними зв'язками. Сегменти геному мають негативну полярність, за винятком сегмента S



РНК фенувірусів, який кодує білки як у вірусних, так і в комплементарних ланцюгах. Віруси розмножуються в цитоплазмі та бутоні з мембран Гольджі. Через їх сегментовані геноми тісно споріднені віруси можуть зазнавати генетичного переасортименту.

Усі члени родини, крім хантавірусів, є арбовірусами (різні віруси передаються комарами, кліщами, мухами та іншими членистоногими) та вражають хазяїв водойм диких тварин; деякі передаються трансмісивно від комарів. Хантавіруси передаються стійко зараженими гризунами шляхом аерозолізації сечі, слини та калу. Деякі віруси мають вузький діапазон господарів, тоді як інші мають широкий діапазон господарів.

Родина *Coronaviridae* (коронавіруси) - 1 підродина, 6 родів, 39 видів.

### **I. Підродина *Coronavirinae* (4 роди)**

1. Рід *Alphacoronavirus* (11 видів): альфакоронавірус HCoV-229E (вперше виявили в 1960-х роках), HCoV-NL63 (Нідерланди 2004 рік), коронавіруси людини 229E, NL63, норк, кажанів HKU10, CDPHE15, довгокрилих кажанів HKU8, підковоносів HKU2, жовтих кажанів 512, вірус епізоотичної діареї свиней.

2. Рід *Betacoronavirus* (10 видів): вражають кажанів та деякі людей – HCoV-OC43 та HCoV- HKU11; SARS-CoV та SARS-CoV-2 (відомий як 2019-nCoV) коронавірус кажана *Tytonycteris*, HKU4 (BtCoV- HKU4), коронавірус кажана *Pipistrellus* HKU5 (BtCoV- HKU5) та MERS-CoV (різних видів), коронавірус кажана *Rousettus*, HKU9 (BtCoV- HKU9).

3. Рід *Deltacoronavirus* (8 видів): коронавіруси солов'їв HKU11, молочниць HKU12, муній HKU13, HKU15, очеретянок HKU21, нічних чапель HKU19, білоочкових HKU16, свищів HKU20.

4. Рід *Gammacoronavirus* (2 види): коронавіруси птахів, білуг SW1.

### **II. Підродина *Torovirinae* (2 роди)**

1. Рід *Bafinivirus* (2 види): вірус білих лящів, нідовірус гольянів.

2. Рід *Torovirus* (4 види): торовіруси коней, людини, великої рогатої худоби, свиней.

Некласифіковані віруси (3 види): нідовіруси великої рогатої худоби,

чавич, королівських пітонів.

**Характеристики родини.** Складні віріони коронавірусу (пепломери у вигляді корони) розміром 80-220 нм, сферичної форми (коронавіруси), або розміром 120-140 нм та дискової або стрижневої формою (торовіруси). Віріони мають великі клубоподібні пепломери, що містять внутрішню ікосаедричну структуру ядра, усередині якої є спіральний нуклеокапсид (коронавіруси) або щільно скручений нуклеокапсид у формі пончика (торовіруси). Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК, розміром приблизно 20 кб (торовіруси) або 27-32 кб (коронавіруси). Транскрипція геномної РНК дає повну довжину комплементарної РНК, яка виступає в якості шаблону для синтезу вкладеного набору з п'яти до семи субгеномних мРНК. Віріони дозрівають у цитоплазмі шляхом пропускання через ендоплазматичний ретикулум та мембрани Гольджі.

Віруси мають вузький діапазон господарів. Повітряно-крапельний, фекально-оральні шляхи передачі, переносники – невідомі.

**Родина *Arteriviridae* (артерівіруси)** – 5 родів, 17 видів.

1. Рід *Dipartevirus* (1 вид): вірус хиткої хвороби опосумів.
2. Рід *Equartevirus* (1 вид): вірус артеріїту коней.
3. Рід *Nesartevirus* (1 вид): артерівірус африканських сумчастих пацюків.
4. Рід *Porartevirus* (4 види): віруси підвищення рівня лактатдегідрогенази, репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, артерівірус пацюків.
5. Рід *Simartevirus* (10 видів): вірус геморагічної гарячки мавп, ведмежих павіанів кінда Кафуе, червонохвостих мавп Кібале, жовтих павіанів Мікумі, геморагічного енцефаліту мавп та ін.

**Характеристики родини.** Віріони артерівірусу (від артеріїту) діаметром 50-70 нм, складаються із ізометричного нуклеокапсиду, оточеної тісно прилягаючою оболонкою з кільцеподібними поверхневими структурами. Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної

полярності, одноланцюгової РНК розміром 15 кб. Транскрипція геномної РНК дає повну довжину комплементарної РНК, яка виступає в якості шаблону для синтезу вкладеного набору з шести субгеномічних мРНК. Первинні клітини господаря – це макрофаги. Стійкі інфекції рееструються регулярно. Передача здійснюється контактним шляхом (включаючи статевий контакт) та повітряно-крапельним.

**Родина *Togaviridae* (тогавіруси)** – 2 роди, 32 види.

1. Рід *Alphavirus* (31 вид): віруси Сіндбіс, східного енцефаломієліту коней, західного енцефаломієліту коней, венесуельського енцефаломієліту коней, південних морських слонів, хвороби підшлункової залози лососів та ін.

2. Рід *Rubivirus* (1 вид): вірус краснухи.

**Характеристики родини.** Віріони тогавіруса (плащ) складні (оболонкові), сферичної форми, діаметром 65-70 нм, з ікосаедральним нуклеокапсидом (діаметром 50 нм). Віріони мають досить невиразні пепломери. Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК розміром 9,7-11,8 кб.

Реплікація вірусу включає синтез субгеномної мРНК, з якої синтезуються структурні білки. Реплікація відбувається в цитоплазмі, а збірка включає брунькування через мембрани клітин господаря. Альфавіруси передаються між хребетними комарами та деякими іншими гематофаговими членистоногими. Альфавіруси мають широкий діапазон господарів; вірус краснухи заражає лише людей.

**Родина *Flaviviridae* (флавівіруси)** – 4 роди, 82 види.

1. Рід *Flavivirus* (53 види): віруси жовтої гарячки, менінгоенцефаліту індиків Ізраїля, японського енцефаліту, лейкоенцефалопатії коротковухих кажанів Монтана, енцефаліту долини Муррей, Омської геморагічної гарячки, кажанів, кліщового енцефаліту та ін.

2. Рід *Hepacivirus* (14 видів): гепацівіруси С, А, В, D, Е, F, G, H, I, J, K, L, M, N.

3. Рід *Pegivirus* (11 видів): пегівіруси А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, K.

4. Рід *Pestivirus* (4 види): віруси діареї великої рогатої худоби, класичної чуми свиней, прикордонної хвороби.

**Характеристики родини.** Віріони флавівірусу (флабус, жовтий) мають оболонкові, сферичної форми та діаметром 40-60 нм. У віріонів є тонкі пепломери, які не демонструють симетричного розміщення. Вірусне ядро сферичне і вважається, що воно має ікосаедричну симетрію, але його структура невідома. Генوم складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК розміром 10,7 (флавівіруси), 12,5 (пестивіруси) або 9,5 (вірус гепатиту С) кб.

Реплікація відбувається в цитоплазмі, а складання передбачає обволікання внутрішніми мембранами клітин господаря. Флавівіруси передаються між хребетними комарами та кліщами; деякі віруси мають обмежений діапазон господарів хребетних тварин, тоді як інші мають широкий діапазон господарів і поширення по всьому світу. Пестивіруси заражають лише певних тварин і передаються прямим та непрямим контактом (наприклад, забрудненою фекаліями їжею, сечею або носовими виділеннями); всі пестивіруси також передаються трансплацентарно. Вірус гепатиту С передається при тісному контакті, статевому контакті та переливанні крові.

**Родина Picornaviridae (пікорнавіруси) – 35 родів, 57 видів.**

1. Рід *Ampivirus* (1 вид): ампівірус А.
2. Рід *Aphthovirus* (4 види): віруси ящуру, риніту великої рогатої худоби А, В, риніту коней А.
3. Рід *Aquavirus* (1 вид): аквамавірус А.
4. Рід *Avihepatovirus* (1 вид): авігепатовірус А.
5. Рід *Avisivirus* (1 вид): авісівірус А.
6. Рід *Cardiovirus* (3 види): кардіовіруси А, В, С.
7. Рід *Cosavirus* (1 вид): косавірус А.
8. Рід *Dicipivirus* (1 вид): кадіцівірус А.
9. Рід *Enterovirus* (12 видів): ентеровіруси С, А, В, D, Е, F, G, H, J, риновіруси А, В, С. 10. Рід *Erbovirus* (1 вид): вірус риніту коней В.

11. Рід *Gallivirus* (1 вид): галлівірус А.
12. Рід *Harkavirus* (1 вид): хар- кавірус А.
13. Рід *Hepatovirus* (1 вид): гепатовірус А.
14. Рід *Hunnivirus* (1 вид): хуннівірус А.
15. Рід *Kobuvirus* (3 види): айчівіруси А, В, С.
16. Рід *Kunsagivirus* (1 вид): кунсагівірус А.
17. Рід *Limnipivirus* (3 види): лімніпівіруси А, В, С.
18. Рід *Megrivirus* (1 вид): мелегрівірус А.
19. Рід *Mischivirus* (1 вид): мішівірус А.
20. Рід *Mosavirus* (1 вид): мосавірус А.
21. Рід *Oscivirus* (1 вид): осцівірус А.
22. Рід *Parechovirus* (2 види): пареховіруси А, В.
23. Рід *Pasivirus* (1 вид): пасівірус А.
24. Рід *Passerivirus* (1 вид): пассерівірус А.
25. Рід *Potamipivirus* (1 вид): потаміпівірус А.
26. Рід *Rosavirus* (1 вид): росавірус А.
27. Рід *Rabovirus* (1 вид): рабовірус А.
28. Рід *Sakobuvirus* (1 вид): сакобувірус А.
29. Рід *Salivirus* (1 вид): салівірус А.
30. Рід *Sapelovirus* (3 види): сапеловіруси А, В, птахів.
31. Рід *Senecavirus* (1 вид): сенекавірус А.
32. Рід *Sicinivirus* (1 вид): сіцінівірус А.
33. Рід *Teschovirus* (1 вид): тешовірус А.
34. Рід *Torchivirus* (1 вид): торчівірус А.
35. Рід *Tremovirus* (1 вид): тремовірус А.

**Характеристики родини.** Віріони *Picornavirus* прості, мають діаметр 27 нм і мають ікосаедральну симетрію. Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК розміром 7,2-8,4 кб.

Реплікація та збірка відбуваються в цитоплазмі, і вірус вивільняється за допомогою лізису клітин. Інфекція, як правило, гостра але стійкі

інфекції відбуваються з деякими вірусами. Віруси мають вузький діапазон господарів. Передача горизонтальна, головним чином контактним, фекально-оральним або повітряним шляхом.

**Родина *Caliciviridae* (каліцивіруси)** – 5 родів, 7 видів.

1. Рід *Lagovirus* (2 види): віруси геморагічної хвороби кролів, синдрому європейських зайців-русаків.

2. Рід *Nebovirus* (1 вид): вірус Ньюбері-1.

3. Рід *Norovirus* (1 вид): вірус Норволк.

4. Рід *Sapovirus* (1 вид): вірус Саппоро.

5. Рід *Vesivirus* (2 види): вірус везикулярної екзантеми свиней, каліцивірус котів.

**Характеристики родини.** Віріони Каліцивіруса (калікс, чашка) прості, діаметром 30-38 нм і мають ікосаедральну симетрію. За допомогою електронної мікроскопії з негативним контрастом, віріони часто мають на своїй поверхні 32 симетрично розташовані заглиблені форми. Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК розміром 7,4-7,7 кб. Капсиди побудовані з 60 копій одного великого білка.

Реплікація та збірка відбуваються в цитоплазмі, і вірус вивільняється за допомогою клітинного лізису. Віруси мають вузький діапазон господарів.

**Родина *Astroviridae* (астровіруси)** – 2 роди, 22 види.

1. Рід *Avastrovirus 1* (3 види): авастровіруси.

2. Рід *Mamastrovirus* (19 видів): мамастровіруси.

**Характеристики родини.** Астровірусні (зіркові) віріони прості (безоболонкові), діаметром 28-30 нм і мають ікосаедральну симетрію. Під час електронної мікроскопії часто виявляється, що віріони мають на своїй поверхні виразну п'яти- або шестикутну зірку. Геном складається з однієї молекули лінійної позитивної полярності, одноланцюгової РНК розміром 7,2-7,9 кб.

Реплікація та збірка відбуваються в цитоплазмі, і вірус вивільняється

за допомогою клітинного лізису.

Віруси мають вузький діапазон господарів; передача відбувається фекально-оральним шляхом.

**Родина *Hepeviridae* (гепевіруси) – 2 роди, 5 видів.**

1. Рід *Orthohepevirus* (4 види): ортогепевіруси А,В, С, D.

2. Рід *Piscihepevirus* (1 вид): пісцігепевірус А.

**Родина *Nodaviridae* (нодавіруси) – 2 роди, 5 видів.**

1. Рід *Alphanodavirus* (1 вид): вірус Нодамура.

2. Рід *Betanodavirus* (4 види): віруси некрозу нервової тканини смугастих джеків, балфінських камбал, червоних плямистих груперів, тигрових фугу.

**Родина *Retroviridae* (ретровіруси) – 2 підродини, 7 родів, 55 видів.**

**I. Підродина *Orthoretrovirinae* (6 родів).**

1. Рід *Alpharetrovirus* (9 видів): віруси лейкозу птахів, мієлобластозу птахів, мієлоцитоматозу птахів, саркоми Рауса, карциноми птахів Mill Hill 2, саркоми птахів СТ10, саркоми птахів Фуджінамі, саркоми птахів UR2, саркоми птахів Y73.

2. Рід *Betaretrovirus* (5 видів): віруси пухлини молочних залоз мишей, лангурів, мавп Мейсон - Пфайзера, ретровіруси овець Джа- агсіекте, саймірі.

3. Рід *Deltaretrovirus* (4 види): вірус лейкозу великої рогатої худоби, Т-лімфотропні віруси приматів.

4. Рід *Epsilonretrovirus* (3 види): віруси шкірної саркоми судаків, епідермальної гіперплазії судаків.

5. Рід *Gammaretrovirus* (18 видів): віруси лейкозу мишей, лейкемії котів, лейкемії мавп гібонів, саркоми шерстистих мавп, саркоми котів Гарднер - Арнштайн, Харді - Цукерман, саркоми мишей Харві, ретикулоендотеліозу, некрозу селезінки качок, онковіруси типу-С свиней, мурчаків, синцитіальний вірус курчат, ретровіруси коал, гадюк.

6. Рід *Lentivirus* (10 видів): віруси імунодефіциту людини, мавп, великої рогатої худоби, котів, інфекційної анемії коней, вісни-меді, артрити-

енцефаліту кіз, хвороби Джембрана, лентівірус пум.

**II. Підродина *Spumaretrovirinae*** (1 рід) Рід *Spumavirus* (6 видів): піністі віруси мавп, великої рогатої худоби, коней, котів, мавпячі піністі віруси макак, африканських зелених мавп.

**Характеристики родини.** Ретровірусні віріони оболонкові, діаметром 80-100 нм, з ікосаедральним капсидом, діаметром близько 60 нм. Геном є диплоїдним, складається з двох молекул лінійної позитивної полярності одноланцюгової РНК, розташованої як перевернутий димер; кожен мономер має розмір 7-11 кб.

Реплікація ретровірусу унікальна: починається з зворотної транскрипції РНК віріона в дволанцюгову ДНК ферментом зворотної транскриптази. Ці лінійні дволанцюгові проміжні ДНК циркулюють, інтегруються в хромосомну ДНК-хазяїн і потім використовуються для транскрипції, включаючи транскрипцію геномної РНК повної довжини та різних мРНК. Складання віріона відбувається за рахунок брунькування плазматичних мембран.

Ретровіруси асоціюються з багатьма різними захворюваннями, включаючи лейкемії, лімфоми, саркоми, карциноми, імунодефіцити, аутоімунні захворювання, захворювання нижніх рухових нейронів та кілька гострих захворювань, пов'язаних з ураженням тканин.

**Родина *Reoviridae* (реовіруси)** – 2 підродини, 6 родів, 46 видів.

**I. Підродина *Sedoreovirinae*** (3 роди)

1. Рід *Orbivirus* (22 види): віруси блутанга, африканської чуми коней, перуанської чуми коней, енцефалозу коней, епізоотичної геморагічної хвороби, орбівірус Юньнань та ін.

2. Рід *Rotavirus* (9 видів): ротавіруси А, В, С, D, E, F, G, H, I.

3. Рід *Seadornavirus* (3 види): віруси Банна, Кадіпіро, Ляонін.

**II. Підродина *Spinareovirinae*** (3 роди)

1. Рід *Aquareovirus* (7 видів): аквареовіруси А, В, С, D, E, F, G.

2. Рід *Coltivirus* (2 види): віруси колорадської кліщової гарячки, Еяч.

3. Рід *Orthoreovirus* (6 видів): ортореовіруси ссавців, птахів, бабуїнів,



рептилій, риб.

**Характеристики родини.** Віріони реовірусів (респіраторно-кишкового тракту) мають майже сферичний контур, діаметр 60-80 нм. Віріони мають дві-три оболонки (кожна з ікосаедричною симетрією), що відрізняються морфологічними деталями в кожному роді. Геном є лінійною дволанцюговою РНК, поділеною на 10 (покоління Ортореовірус і Орбівірус), 11 (рід Ротавірус) або 12 (рід Кольтівірус) сегментів. Загальний розмір генома – 23 (рід Orthoreovirus), 18 (рід Orbivirus), 16-21 (рід Rotavirus) або 27 (рід Coltivirus) кбт. Реплікація і збірка відбуваються в цитоплазмі, часто в поєднанні з зернистими або фібрилярними включеннями органел.

Ротавіруси та реовіруси поширюються прямим контактом та опосередковано фомітами (фекально-оральна передача); орбівіруси та кольтівіруси передаються через членистоногих (наприклад, комарі або кліщі).

**Родина *Birnaviridae* (бірнавіруси)** – 3 роди, 4 види.

1. Рід *Aquabirnavirus* (2 види): віруси інфекційного некрозу підшлункової залози, асцити жовтохвостів.

2. Рід *Avibirnavirus* (1 вид): вірус інфекційної бурсальної хвороби.

3. Рід *Blosnavirus* (1 вид): вірус мармурових змієголовів.

**Характеристики родини.** Віріони *Birnavirus* (birna – два сегменти РНК) нерозвинені, гексагональні обриси, з ікосаедричною симетрією, діаметром 60 – 70 нм. Геном складається з двох молекул лінійної дволанцюгової РНК розміром 7 кбт. Віріони збираються і накопичуються в цитоплазмі і вивільняються лізисом клітин. Пташині віруси передаються як вертикально, так і горизонтально; географічне поширення є у всьому світі. До природних господарів належать кури, качки, індички та інша домашня птиця, прісноводні та морські риби, молюски двостулкові.

**Родина *Picobirnaviridae* (пікобірнавіруси)** – 1 рід, 2 види.

1. Рід *Picobirnavirus* (2 види): пікобірнавіруси людини, кролів.

**«Плаваючий» рід *Deltavirus* (дельтавірус)** – 1 вид: вірус гепатиту дельта.

**Характеристики родини.** Вірус гепатиту D, єдиний представник цього роду, є дефектним вірусом, реплікація якого залежить від одночасного зараження вірусом гепатиту B (отже, в природі він зустрічається лише у людини). Віріони кулясті, діаметром близько 36-43 нм і складаються з серцевини, капсульованої білком-помічником гепаднавірусу. Геном складається з однієї молекули кругової негативної чутливості, одноланцюгової РНК, розміром 1,7 кб. У людей, заражених одночасно вірусом гепатиту B, вірус гепатиту D викликає більш важкі захворювання, часто прогресуючи до цирозу. Структура генома та автокаталітична активність вірусу гепатиту D дуже схожі на деякі вірусосоїди та супутникові віруси, виявлені у рослин.

Основні таксономічні ознаки родин РНК-геномних вірусів хребетних тварин і людини подано в таблиці 2 (Maclachlan and Dubovi, 2016; Virus Taxonomy, 2016) Реплікація більшості РНК-геномних вірусів відбувається в цитоплазмі клітин, за винятком представників родин *Bornaviridae*, *Nyamiviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Retroviridae* і «плавучого» роду *Deltavirus*, які реплікуються в ядрі. Вихід віріонів потомства у просто організованих вірусів здійснюється внаслідок деструкції клітин, а у більшості складно організованих вірусів – брунькуванням через плазмолему, а також через мембрани комплексу Гольджі або ендоплазматичної сітки в поєднанні з екзоцитозом (*Peribunyaviridae*, *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Phenuiviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Arteriviridae*) (Maclachlan and Dubovi, 2016; Virus Taxonomy, 2016).

Таблиця 2

**Основні таксономічні ознаки РНК-геномних вірусів хребетних тварин  
та людини**

<b>Родина</b>	<b>РНК</b>	<b>Форма віріона</b>	<b>Розмір і віріона (нм)</b>	<b>Супер-капсид</b>	<b>Тип симетрії капсиду</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<i>Paramyxoviridae</i> (параміксовіруси)	1л (л) –н	Плеоморфна, сферична	150 – 350	Є	Спіральний
<i>Pneumoviridae</i> (пневмовіруси)	1л (л) –н	Сферична, ниткоподібна	80 – 140	Є	Спіральний
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<i>Rhabdoviridae</i> (рабдовіруси)	1л (л) –н	Кулеподібна	130 – 380 × 60 – 80	Є	Спіральний
<i>Filoviridae</i> (філовіруси)	1л (л) –н	Плеоморфна, ниткоподібна	790, 970 або 1400 × 80 Є	Є	Спіральний
<i>Bornaviridae</i> (борнавіруси)	1л (л) –н	Сферична	70 – 130	Є	Спіральний
<i>Nyamiviridae</i> (ньямівіруси)	1л (л) –н	Сферична	100 – 130	Є	Спіральний
<i>Sunviridae</i> (сунвіруси)	1л (л) –н	Сферична		Є	Спіральний
<i>Orthomyxoviridae</i> (ортоміксовіруси)	1л (ф) – н	Плеоморфна, сферична	80 – 120	Є	Спіральний
<i>Arenaviridae</i> (аренавіруси)	1л (фк) –н	Плеоморфна, сферична	50– 300	Є	Спіральний

<i>Peribunyaviridae</i> (перібуньявіруси)	1л (фк) -н	Сферична	80 – 120	Є	Спіральний
<i>Hantaviridae</i> (хантавіруси)	1л (фк) -н	Сферична	80 – 120	Є	Спіральний
<i>Nairoviridae</i> (найровіруси)	1л (фк) -н	Сферична	80 – 120	Є	Спіральний
<i>Phenuiviridae</i> (фенуівіруси)	1л (фк) -н	Сферична	80 – 120	Є	Спіральний
<i>Coronaviridae</i> (коронавіруси)	1л (л) +н	Плеоморфна, сферична	80 – 220	Є	Спіральний
<i>Arteriviridae</i> (артерівіруси)	1л (л) +н	Сферична	45 – 60	Є	Ікоседральн ий
<i>Togaviridae</i> (тогавіруси)	1л (л) +н	Сферична	65 – 70	Є	Ікоседральн ий
Flaviviridae (флавівіруси)	1л (л) +н	Сферична	40 – 60	Є	Ікоседральн ий
<i>Picornaviridae</i> (пікорнавіруси)	1л (л) +н	Сферична	20 – 32	Немає	Ікоседральн ий
<i>Caliciviridae</i> (каліцівіруси)	1л (л) +н	Сферична, ікоседральн а	27 – 40	Немає	Ікоседральн ий
<i>Astroviridae</i> (астровіруси)	1л (л) +н	Сферична	28 – 30	Немає	Ікоседральн ий
<i>Hepeviridae</i> (гепевіруси)	1л (л) +н	Сферична	27 – 34	Немає	Ікоседральн ий
<i>Nodaviridae</i> (нодавіруси)	1л (ф) +н	Сферична	25 – 35	Немає	Ікоседральн ий
<i>Retroviridae</i> (ретровіруси)	1л (л) +н	Сферична	80 – 100	Є	Ікоседральн ий
<i>Reoviridae</i>	2л (ф)	Сферична	60 – 80	Немає	Ікоседральн

(реовіруси)					ий
<i>Birnaviridae</i> (бірनावіруси)	2л (ф)	Ікосаедральн а	60 – 70	Немає	Ікосаедральн ий
<i>Picobirnaviridae</i> (пікобірनावіруси)	2л (ф)	Сферична	33 – 37	Немає	Ікосаедральн ий
<i>Deltavirus</i> (дельтавірус)	1л (к) –н	Сферична	36 – 43	Є	

**Примітка:** 1л – одноланцюгова; 2л – дволанцюгова; л – лінійна; к – кільцева; ф – фрагментована; +н – плюс-нитка; –н – мінус-нитка.

### ВІРУСНА НОМЕНКЛАТУРА

Належне використання спеціалізованої лексики біологічних наук та медицини, поряд із додатковою лексикою ветеринарної медицини, ветеринарної та зоонотичної вірусології, є ключовим для точного спілкування у всіх професійних видах діяльності, будь то клінічна, наукова або публічна програмна діяльність. Правильне використання спеціалізованої вірусологічної номенклатури настільки ж свідчить про розуміння інфекційних захворювань, як і про правильне використання номенклатури патології, епідеміології чи клінічної медицини.

При офіційному використанні номенклатури вірусів перші літери родини вірусів, підродини та назви родів пишуться з великої літери, а терміни друкуються курсивом. Написання видів з маленької літери (якщо вони не походять від назви міст) а також вони друкуються курсивом. У формальному використанні ідентифікація таксону передує назві; наприклад: «родина *Picornaviridae*» або «рід *Morbillivirus*».

#### Приклади формальної таксономічної термінології:

1. Порядок *Mononegavirales*, родина *Rhabdoviridae*, рід *Lyssavirus*, вірус сказу.
2. Родина *Poxviridae*, підродина *Chordopoxvirinae*, рід *Suipoxvirus*, вірус віспи свиней.
3. Родина *Herpesviridae*, підродина *Alphaherpesvirinae*, рід

*Simplexvirus*, вірус герпесу ВРХ 2.

4. Родина *Picornaviridae*, рід *Aphthovirus*, вірус ящуру.

5. Родина *Parvoviridae*, підродина *Parvovirinae*, рід *Protoparvovirus*, вид *Rodent Protoparvovirus*, собачий парвовірус.

При неофіційному повсякденному (побутовому) використанні всі терміни пишуться з маленької літери (крім тих, що походять від імен вчених), не виділяються курсивом, не використовують формальний суфікс, а назва таксону впливає з назви. Наприклад, «родина пікорнавірусів» та «ентеровірусний рід».

### ГРУПУВАННЯ ВІРУСІВ НА ОСНОВІ ЕПІЗООТОЛОГІЧНИХ КРИТЕРІЇВ

Окремо від формальної універсальної таксономічної системи, формальної та побутової номенклатури, що впливає з неї, існують інші “класифікації” вірусів, які є практичними та поширеними. Вони засновані на тропізмі вірусів та способах передачі.

Щоб запобігти поширенню інфекційних захворювань серед людей і тварин слід знати шляхи передачі. Передача інфекційних агентів між живими мікроорганізмами здійснюється різними факторами, такими як контакт, вектори, транспортні засоби та фоміти.

Вектор – це організм, який переносить і передає інфекційний агент до іншого (чутливого, сприйнятливого) організму. Комар – один з найвідоміших векторів, який поширює наприклад такі захворювання, як малярія, жовта лихоманка, міксоматоз, тощо. Фоміт – неживий об’єкт, який здатний передавати хворобу від одного організму до іншого. Ключова відмінність між фомітом і вектором полягає в тому, що фоміт – це неживий об’єкт, який може поширювати інфекційних агентів, тоді таких як вектор – це живий в організм, який поширює хворобу.

Більшість вірусів тварин передаються аерогенним (повітряно-крапельним), аліментарним (з їжею, водою), трансмісивним (комахи, укуси тварин, ін’єкції) шляхами, тісного контакту вдихання (включаючи статевий контакт) або вродженого характеру.

Схильність пристосовуватись до оптимальних умов чутливого

організму називають явищем тропізму. Оптимальні умови забезпечують відповідні температура та рН в міжклітинній рідині і комплементарність оболонки вірусу й рецепторів цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Відповідно до тропності збудників їх поділяють на:

- ентеротропні (оптимальними є умови шлунково-кишкового тракту);
- нейротропні (оптимальними є умови нервової системи);
- пневмотропні або респіраторні (оптимальними є умови органів дихання);
- дерматропні або епітеліотропні (оптимальними є умови шкіри);
- пантропні (розвиток збудника в різних системах організму).

Ентеротропні віруси розмножуються насамперед в шлунково-кишковому тракті та потрапляють всередину організму з їжею (аліментарним шляхом). Поширення зазвичай обмежується вірусами, які залишаються локалізованими в кишковому тракті, а не викликають генералізовані інфекції. Ентеротропні віруси входять до родини *Picornaviridae* (під *Enterovirus*), *Caliciviridae*, *Astroviridae*, *Coronaviridae*, *Reoviridae* (роди *Rotavirus* і *Reovirus*), *Parvoviridae* та *Adenoviridae*.

Пневмотропні віруси зазвичай потрапляють в організм аерогенним шляхом (повітряно-крапельна передача) через органи дихання або фомітами (неживі предмети, що переносять вірусну інфекцію) і розмножуються в основному в дихальних шляхах. Поширення зазвичай обмежується вірусами, які залишаються локалізованими в дихальних шляхах, а не викликають генералізовані інфекції. Респіраторні віруси відносяться до родин *Picornaviridae* (під *Rhinovirus*), *Caliciviridae*, *Coronaviridae* (під *Coronavirus*), *Paramyxoviridae* (під *Paramyxovirus*, *Rubulavirus* та *Pneumovirus*), *Orthomyxoviridae* та *Adenoviridae*.

Пантропні віруси в більшості випадків ускладнюють перебіг та діагностику хвороби, а також потребують симптоматичного лікування. Пантропними є збудники більшості хвороб хребетних вірусної етіології, наприклад хвороба Ньюкасла (родина *Paramyxoviridae*), африканська чума

свиней АЧС (родина *Asfarviridae*), класична чума свиней КЧС (родина *Flaviviridae*), хвороба Ауескі (родина *Herpesviridae*).

Арбовіруси – віруси, що переносяться членистоногими (трансмисивний шлях передачі), розмножуються в гематофагових векторах членистоногих (кліщі, комарі, тощо) і потім передаються шляхом укусу до хребетних господарів, де реплікація вірусу створює віремію достатньої величини для інфікування інших кровоносних членистоногих. Таким чином утворюється безперервний цикл розвитку – епізоотичний процес. Арбовіруси входять до родини *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* (рід *Orbivirus* і *Coltivirus*) та *Asfarviridae*.

Існує теорія, що онкогенні віруси набуваються при тісному контакті (включаючи статевий контакт), ін'єкціях, фомітах та невідомими способами. Зазвичай віруси інфікують лише специфічні клітини, зокрема тканини-мішені, де вони зазвичай стають стійкими і можуть викликати трансформацію клітин-господарів, що, в свою чергу, може перерости в злоякісність. Віруси, які продемонстрували здатність бути онкогенними, у експериментальних тварин або в природі, включаються до сімейств *Retroviridae*, *Hepadnaviridae*, *Papovaviridae*, *Adenoviridae* та *Herpesviridae*.

#### Контрольні запитання

1. Які основні критерії покладені в основу сучасної класифікації вірусів ?
2. Які таксономічні одиниці має класифікація вірусів ?
3. Скількина сьогодні відомо видів вірусів? Яка кількість з них класифіковані ?
4. Назвіть порядки вірусів, що описані на сьогодні ?
5. Назвіть родини ДНК-та РНК-вмісних вірусів ?



## РОЗДІЛ 4

### РЕПРОДУКЦІЯ ВІРУСІВ

Репродукція вірусів є досить складним процесом, що складається з двох етапів, які в свою чергу включають важливі стадії створення нових популяцій віріонів.

До першого етапу входять такі стадії, як: адсорбція віріонів на поверхні клітини; поглинання клітиною вірусів та депротейнізація (“роздягання”) вірусу.

До другого етапу входять наступні стадії розвитку вірусів: транскрипція; трансляція; реплікація геному вірусів; складання віріонів та їх вихід із клітини.

#### ПОГЛИНАННЯ (ПРОНИКНЕННЯ) ВІРУСІВ В КЛІТИНУ

Після приєднання віріони можуть потрапляти в клітини за одним з двох основних механізмів або рецептор-опосередкований ендоцитоз, або злиття.

##### 1. Рецептор-опосередкований ендоцитоз

Більшість клітин ссавців постійно беруть участь в опосередкованому рецепторами ендоцитозі для поглинання макромолекул через специфічні рецептори. Багато вірусів, використовують цю важливу функцію клітин для здійснення інфекційного процесу. Приєднання віріону до рецепторів, що скупчуються в ямках, покритих клатрином, супроводжується ендоцитозом у везикули, покриті особливим клатрином. Везикули потрапляють у цитоплазму і після зняття клатринової оболонки зливаються з ендосомами (кислі передлізосомні вакуолі). Підкислення всередину везикули запускає зміни в білках віріона та поверхневих структур. Наприклад, конфігурація капсидного білка VP4 пікорнавірусів призводить до вивільнення вірусної РНК з віріону в цитозол. Аналогічно, при кислотному рН ендосоми молекула гемаглютиніну вірусу грипу зазнає конформаційну зміну, яка дає змогу відбуватися злиттю між оболонкою вірусу та ендосомною мембраною, що призводить до вивільнення вірусного нуклеокапсиду в цитоплазму.

## 2. Злиття з цитоплазматичною мембраною

У параміксовірусів за рахунок наявності глікопротеїну призводить до того, що оболонка (суперкапсид) цих вірусів зливається безпосередньо з цитоплазматичною мембраною клітини навіть при рН 7. Це дозволяє нуклеокапсиду вивільнитися безпосередньо в цитоплазму. Ряд інших вірусних оболонок має здатність зливатися з цитоплазматичною мембраною клітини-господаря власною оболонкою, тим самим отримуючи надходження їх нуклеїнової кислоти.

### **ДЕПРОТЕЇНІЗАЦІЯ («РОЗДЯГАННЯ» ВІРУСУ)**

Щоб вірусні гени стали доступними для транскрипції, необхідно, щоб віріони були хоча б частково не покриті. У випадку з оболонковими (складними) РНК вірусами, які потрапляють шляхом злиття своєї оболонки або з плазматичною мембраною, або з ендосомальною мембраною, нуклеокапсид скидається безпосередньо в цитоплазму і починається транскрипція з вірусної нуклеїнової кислоти, яка все ще пов'язана з цією структурою. За допомогою нерозвиненого ікосаедрального типу симетрії вірусу видаляються лише певні капсидні білки, а вірусний геном виражає всі свої функції, не вивільняючись з ядра віріона. Для більшості інших вірусів «роздягання» триває до завершення. Для деяких вірусів, які розмножуються в ядрі, пізніші стадії розшарування відбуваються там, а не в цитоплазмі. Якщо вірус не потрапив в місце депroteїнізації (наприклад, рецептосоми, лізосоми, комплекс Гольджі, навколоядерний простір, пори ядерної мембрани, ядро), то він може бути зруйнований ферментами лізосом клітини-хазяїна.

### **4.1. ОСОБЛИВОСТІ ТРАНСКРИПЦІЇ ГЕНОМІВ ВІРУСІВ**

Вірусна РНК одноланцюгових вірусів РНК зв'язується безпосередньо з рибосомами і копіюється повністю або частково без необхідності жодного попереднього етапу транскрипції. З усіх інших класів вірусних геномів мРНК необхідно транскрибувати, щоб розпочати процес експресії зараженого вірусного геному. У випадку вірусів ДНК, які реплікуються в ядрі, клітинна ДНК-залежна РНК-полімераза II виконує цю функцію. Усі

інші віруси потребують унікальної та специфічної транскриптази, яка кодується вірусом і є невід'ємним компонентом віріона. Дволанцюгові віруси ДНК, що реплікуються в цитоплазмі, несуть ДНК-залежну РНК-полімеразу, тоді як дволанцюгові РНК-віруси мають специфічну дволанцюгову РНК-залежну РНК-полімеразу і негативної полярності одноланцюгові РНК-віруси несуть специфічну одно-, багатоланцюгову РНК-залежну РНК-полімеразу.

### **ВІРУСИ ЗВОТНОЇ ТРАНСКРИПЦІЇ**

**Гепаднавіруси.** Одноланцюгова частина ДНК частково дволанцюгового геному ДНК гепаднавірусів спочатку комплектується ДНК-полімеразою, асоційованою з віріоном, і ДНК перетворюється у замкнену двошарову ДНК. Потім відбувається транскрипція клітинною РНК-полімеразою II. Повна довжина з позитивною полярністю РНК служить шаблоном для вірусної зворотної транскриптази та ланцюга ДНК негативної полярності, який, в свою чергу, є шаблоном для синтезу дволанцюгової ДНК. Транскрибується мРНК з дволанцюгової ДНК, починаючи від різних промоторів.

**Ретровіруси.** У ретровірусів вірусна РНК має позитивну полярність, але замість того, щоб функціонувати як мРНК, вона транскрибується вірусно-РНК-залежною ДНК-полімеразою (зворотна транскриптаза) для отримання спочатку гібридної молекули РНК-ДНК, яка в свою чергу перетворюється на подвійну – ланцюгову ДНК (іншою активністю того ж ферменту) і постійно вставляється в геном клітинної ДНК. Ця інтегрована вірусна ДНК (провірус) згодом транскрибується клітинною РНК-полімеразою II з наступним сплайсінгом транскрипту РНК, а також розщепленням отриманих білків. Деякі повнорозмірні транскрипти з позитивною полярністю РНК асоціюються парами, утворюючи диплоїдні геноми нових віріонів.

## ІНГІБУВАННЯ ТРАНСКРИПЦІЇ РНК КЛІТИНИ-ХАЗЯЇНА

Багато різних вірусів, включаючи поксвіруси, рабдовируси, реовіруси, параміксовіруси та пікорнавіруси – гальмують транскрипцію РНК клітини господаря. В деяких випадках це гальмування може бути опосередкованим наслідком вірусного впливу на синтез білка в зараженій клітині, що зменшує доступність факторів транскрипції, необхідних для активності РНК-полімерази. В інших випадках віруси кодують специфічні фактори транскрипції з метою регулювання експресії власних генів, а в деяких випадках ці фактори також модулюють експресію клітинних генів. Наприклад, герпесвіруси кодують білки, які безпосередньо зв'язуються з певними послідовностями вірусної ДНК, тим самим регулюючи транскрипцію вірусних генів.

**Регулювання транскрипції з вірусної ДНК** у 1978 р. Фієрс та його колеги представили перший повний опис геному вірусу тварини. Аналіз кільцевої дволанцюгової молекули ДНК та програми її транскрипції показав деякі уявлення, багато з яких можна узагальнити до інших дволанцюгових вірусів ДНК. Так ранні та пізні гени транскрибуються у протилежних напрямках, з різних ланцюгів ДНК. Певні гени перетинаються, так що їх білкові речовини мають деякі спільні амінокислотні послідовності. Деякі ділянки вірусної ДНК можуть зчитуватися в різних рамках зчитування, так що досить чіткі амінокислотні послідовності переводяться з тієї ж нуклеотидної послідовності. Певні довгі ділянки вірусної ДНК складаються з інтронів, які транскрибуються, але не переводяться в білок, оскільки вони сплайсовані з первинного розшифрування РНК.

Аденовіруси можуть бути використані для з'ясування деяких механізмів, що регулюють експресію вірусних геномів – вони функціонують переважно, але не виключно, на рівні транскрипції. Є кілька блоків транскрипції аденовірусу; на різних стадіях циклу реплікації вірусу одиниці транскрипції “передчасна”, “рання”, “проміжна” та “пізня” транскрибуються у встановленій часовій послідовності.

## РОЛЬ ВІРУСНИХ БІЛКІВ В ДРУГОМУ ЕТАПІ РЕПРОДУКЦІЇ ВІРУСІВ

Білки, перекладені з ранніх стенограм ДНК вірусів, включають ферменти та інші білки, необхідні для реплікації вірусної нуклеїнової кислоти, а також білки, які пригнічують РНК клітини господаря та синтез білка. Великі за розмірами ДНК-віруси (поксвіруси та герпесвіруси) також кодують низку ферментів, що беруть участь у нуклеотидному обміні.

Пізні вірусні білки складаються з пізніх мРНК, більшість з яких транскрибуються з молекул вірусних нуклеїнових кислот потомства. Більшість пізніх білків – це вірусні структурні білки, які часто містяться в надлишку. Деякі вірусні білки, включаючи з іншими важливими функціями, служать регулюючими білками, модулюючи транскрипцію або трансляцію клітинних генів або ранніх вірусних генів. Великі ДНК-ові віруси також кодують численні додаткові білки, так звані вірокіни, які не регулюють сам цикл реплікації вірусу, але впливають на реакцію господаря на інфекцію. До них входять гомологи клітинних цитокінів.

Закриті, поліаденільовані та оброблені моноцистронні вірусні мРНК зв'язуються з рибосомами і переводяться в білок таким же чином, як і клітинні мРНК. Послідовність подій вивчена в інфікованих реовірусом клітинах. Кожна моноцистронна молекула мРНК зв'язується через обмежений 5 кінець до рибосомальної субодиниці 40S, яка потім рухається по молекулі мРНК до зупинки на ініціаційному кордоні. Потім рибосомальна субодиниця зв'язується разом з РНК-метіонілом і різними факторами ініціації, після чого відбувається трансляція.

У клітинах ссавців молекули мРНК є моноцистронними (кодують лише один білок) і, за невеликими винятками, трансляція починається лише в кодоні 5-ініціації.

Більшість вірусних білків зазнають різного роду посттрансляційних модифікацій, таких як фосфорилування (для зв'язування нуклеїнової кислоти), ацилювання жирної кислоти (для вставки мембрани), глікозилювання, міристіляція або протеолітичне розщеплення. Синтезовані

вірусні білки також повинні бути транспортовані до різних ділянок клітини, де вони потрібні, наприклад, назад у ядро у випадку вірусів, які там реплікуються.

### **ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ ВІРУСНИХ БІЛКІВ**

Що стосується пікорнавірусів та флавірусів із позитивним геномом, поліцистронна вірусна РНК переводиться безпосередньо у єдиний поліпротеїн, який здійснює протеазну активність, що розщеплює поліпротеїн у визначених місцях розпізнавання на прості білки. Перші етапи розщеплення проводяться, поки поліпротеїн ще пов'язаний з рибосомою. Деякі з великих проміжних продуктів існують лише швидкоплинно, тоді як інші функціонують протягом короткого періоду, але згодом розщеплюються додатковими протеазами, кодованими вірусами, до простих білків з альтернативними функціями. Посттрансляційне розщеплення відбувається у кількох інших родинах вірусів РНК, наприклад, тогавірусах та каліцивірусах, в яких поліпротеїни, що відповідають великій частині геному, розщеплюються. Деякі віруси кодують кілька різних протеаз. Більшість це або трипсиноподібні (серинові або цистеїнові протеази), пепсиноподібні (аспартилові протеази) або папаїноподібні (тіолові протеази).

Клітинні протеази, присутні в органелах, таких як комплекс Гольджі або транспортні везикули, також є життєво важливими для дозрівання та збирання багатьох вірусів. Наприклад, розщеплення гемаглютиніну глікопротеїном ортоміксовірусів або злитого глікопротеїну параміксовірусів має важливе значення для зараження віріоном.

Закриті, поліаденільовані та оброблені моноцистронні вірусні мРНК зв'язуються з рибосомами і переводяться в білок таким же чином, як і клітинні мРНК. Послідовність подій вивчена в інфікованих реовірусом клітинах. Кожна моноцистронна молекула мРНК зв'язується через обмежений 5 кінець до рибосомальної субодиниці 40S, яка потім рухається по молекулі мРНК до зупинки на ініціаційному кодоні. Потім рибосомальна субодиниця зв'язується разом з РНК-метіонілом і різними

факторами ініціації, після чого відбувається трансляція.

У клітинах ссавців молекули мРНК є моноцистронними (кодують лише один білок) і, за невеликими винятками, трансляція починається лише в кодоні 5-ініціації.

Більшість вірусних білків зазнають різного роду посттрансляційних модифікацій, таких як фосфорилування (для зв'язування нуклеїнової кислоти), ацилювання жирної кислоти (для вставки мембрани), глікозилування, міристіляція або протеолітичне розщеплення. Синтезовані вірусні білки також повинні бути транспортовані до різних ділянок клітини, де вони потрібні, наприклад, назад у ядро у випадку вірусів, які там реплікуються.

#### **4.2. ОСОБЛИВОСТІ РЕПЛІКАЦІЇ ВІРУСІВ**

Розкриття складності вірусної реплікації є центральним напрямком експериментальної вірусології. Дослідження з бактеріофагами у 40-х та 1950-х роках дали перші уявлення. З розвитком методик культивування на культурах клітин ссавців, які використовували для вивчення бактеріофагів, були адаптовані до вірусів тварин. Прогрес був таким, що основні механізми транскрипції, трансляції та реплікації нуклеїнової кислоти були охарактеризовані для всіх основних родин вірусів тварин, а також були вивчені стратегії експресії та регуляції генів.

#### **СТРАТЕГІЇ РЕПЛІКАЦІЇ ВІРУСІВ**

Реплікація більшості вірусів ДНК передбачає механізми, знайомі в клітинній біології; транскрипція мРНК з дволанцюгової ДНК та реплікація ДНК. Ситуація є досить різноманітною для вірусів РНК, які унікальні тим, що їх генетична інформація кодується в РНК. РНК-віруси з різними типами геномів (одно- або дволанцюгові, позитивної або негативної полярності, лінійної або кільцевої, або сегментованої структури геному) неодмінно еволюціонували різними шляхами до отримання мРНК. У випадку одноланцюгових РНК вірусів з позитивною полярністю сама геномна РНК аналогічна (функціонує) як іРНК, ця молекула одразу може здійснювати синтез вірусних білків в рибосомі і швидко утворювати нові

вібріони, тоді як РНК негативної полярності не можуть швидко розпочати утворення вірусних білків на рибосомі, спочатку повинні бути транскрибовані у модифіковану РНК. Оскільки еукаріотичні клітини не містять РНК-залежної РНК-полімерази, негативної полярності, одноланцюгові РНК-віруси та дволанцюгові РНК-віруси повинні містити РНК-залежну РНК-полімеразу у вібріоні, це фермент, що каталізує синтез РНК молекули з РНК матриці. Оскільки за допомогою РНК-залежних РНК полімераз, РНК-вмісні віруси здатні копіювати свій геном. РНК віруси з позитивною і негативною полярністю в одній популяції називаються амбісенси-віруси (наприклад родина аренавірусів).

Молекулярна мРНК несе генетичну інформацію для отримання відповідного білка. У всіх живих організмах загальна мРНК клітин перетворюється на білки шляхом (процесом) трансляції.

Еукаріотичної клітини мРНК є моноцитронною, кодує лише один білок та незмінно являє собою один ген, а отже не здатна кодувати окремі види білків, так як поліцистронні (polycistronic) мРНК де транскрибується одна мРНК з групи суміжних генів, тобто несе інформацію про декілька генів, які переводяться на кілька білків, тому така клітина в цілому не може відновити частину трансляції шляхом молекули РНК.

ДНК-віруси долають це обмеження, використовуючи клітинний механізм розщеплення (а іноді і сплайсинг) своїх поліцистронних РНК-варіантів для отримання моноцистронних (monocistronic) молекул мРНК. РНК-віруси, більшість з яких реплікуються в цитоплазмі, не мають доступу до РНК, що переробляють і сплайсують ферменти ядра, розробили надзвичайне різноманіття рішень такої проблеми. Деякі утворили сегментований геном, в якому кожна молекула, взагалі, є окремим геном. Інші еволюціонували в поліцистронному геномі, але продукують моноцистронні РНК-варіанти шляхом припинення та відновлення транскрипції. Інші користуються вкладеним набором транскриптів, що перекриваються РНК, кожна з яких переводиться в єдиний генний продукт. Так у деяких є поліцистронна вірусна РНК, яка



переводиться на поліпротеїн, який згодом розщеплюється протеолітично для отримання кінцевих продуктів.

### РЕПЛІКАЦІЯ ВІРУСНИХ НУКЛЕЙНОВИХ КИСЛОТ

**Реплікація вірусної ДНК.** Кожна родина вірусів ДНК використовує різні механізми реплікації ДНК. Оскільки клітинні ДНК-полімерази не можуть ініціювати синтез нового ланцюга ДНК, а лише розширювати синтез з короткого праймера (РНК), можна очікувати, що один кінець новосинтезованих вірусних молекул ДНК залишиться одноланцюговим. Різні ДНК-віруси виробили різні стратегії подолання цієї проблеми. Віруси деяких родин мають кільцевий геном ДНК, інші мають лінійний геном з комплементарними нуклеотидами, які служать праймерами, а інші мають протеїновий праймер, ковалентно прикріплений до кожного 5 кінця.

Для реплікації вірусної ДНК, як правило, потрібно декілька вірусів, що кодуються вірусом: геліказа (з активністю АТФ фази) для розмотування подвійної спіралі; білок, що дестабілізує спіраль, щоб відстояти дві відокремлені нитки, поки кожна не буде скопійована; ДНК-полімераза для копіювання кожного ланцюга від початку реплікації у напрямку 5 – 3; RNase для деградації праймера РНК після того, як він виконав своє призначення; і ДНК-лігазу для об'єднання фрагментів Оказакі разом. Часто один великий фермент здійснює дві або більше цих дій.

Геном паповавірусу з пов'язаними з ним клітинними гістонами морфологічно і функціонально нагадує клітинну ДНК і використовує ферменти клітини-господаря, включаючи ДНК-полімеразу А, для своєї реплікації. Ранній вірусний білок, великий-Т, зв'язується з ділянками в регуляторній послідовності вірусного геному, тим самим ініціюючи реплікацію ДНК. Реплікація цієї кільцевої дволанцюгової ДНК починається з унікальної паліндромної послідовності і протікає одночасно в обох напрямках. Як і при реплікації ДНК ссавців, на двох зростаючих кінцях відбувається як безперервний, так і розривний синтез ДНК (провідних і відстаючих ниток відповідно). Переривчастий синтез відсталого ланцюга включає повторний синтез коротких

олігорибонуклеотидних праймерів, які, в свою чергу, ініціюють короткі зароджувані нитки ДНК (фрагменти Оказакі), які потім з'єднуються ковалентно ДНК-лігазою, утворюючи одну з зростаючих ниток.

Реплікація аденовірусної ДНК зовсім інша. ДНК аденовірусу лінійний, 5 кінець кожного ланцюга є дзеркальним зображенням другого (термінально повторювані перевернуті послідовності) і кожна пов'язана ковалентно з білком, попередником якого служить праймер для синтезу вірусної ДНК. Реплікація ДНК протікає з обох кінців, безперервно, але асинхронно, у напрямку 5' – 3', використовуючи кодовану вірусом ДНК-полімеразу. Він не потребує синтезу фрагментів Оказакі.

Герпесвіруси кодують багато або всі білки, необхідні для реплікації ДНК, включаючи ДНК-полімеразу, геліказу, примаду, одноланцюговий білок, що зв'язує ДНК, і білок, що розпізнає походження реплікації. Поксвіруси та асфарвіруси, які повністю реплікуються всередині цитоплазми, є самодостатніми в механізмах реплікації ДНК. Гепаднавіруси, як і ретровіруси, використовують одноланцюгові транскрипти РНК позитивного сенсу як проміжні речовини для отримання ДНК шляхом зворотної транскрипції. Одноланцюгові парвовіруси ДНК використовують 3-паліндромні послідовності, які утворюють дволанцюгову структуру як праймер для зв'язування клітинної ДНК-полімерази.

Поксвіруси, асфарвіруси та іридовіруси, які реплікуються у цитоплазмі, несуть у віріоні власну транскриптазу (залежна від ДНК полімераза РНК). Їх дуже великі геноми кодують численні інші ферменти, які роблять їх практично незалежними від ядра клітини. Моноцистронні мРНК транскрибуються безпосередньо з вірусної ДНК.

Герпесвіруси, аденовіруси мають, з одного боку, найбільш просту стратегію реплікації: вірусна ДНК транскрибується всередині ядра клітинною ДНК-залежною РНК-полімеразою II. Існує два або більше циклів транскрипції, різні транскрипційні одиниці (групи генів під контролем одного промотору) транскрибуються у заданій часовій

послідовності. Поліцистронні, але субгеномічні транскрипти РНК (відповідні декільком генам, але менше, ніж весь геном) піддаються розщепленню та сплайсингу для отримання моноцистронних мРНК, при цьому нітрони (ділянки ДНК, які відсутні в зрілій РНК) видаляються.

Парвовіруси та цирковіруси зі своїми одноланцюговими ДНК використовують клітинні ДНК-полімерази для синтезу дволанцюгової ДНК, яка потім транскрибується в ядро клітинною ДНК-залежною РНК-полімеразою II. Потім запис обробляється сплайсингом для отримання мРНК.

**Реплікація вірусної РНК.** Реплікація РНК – явище, унікальне для вірусів. Транскрипція РНК з шаблону РНК вимагає РНК-залежної РНК-полімерази, кодується вірусом фермент, який не виявляється в незаражених клітинах. Реплікація вірусної РНК потребує спочатку синтезу комплементарної РНК, яка потім служить шаблоном для отримання більшої кількості вірусної РНК. Якщо вірусна РНК має негативну полярність (ортоміксовіруси, параміксовіруси, рабдовируси, філовіруси, борнавірус та аренавіруси), додаткова РНК буде мати позитивний геном, а включена полімераза РНК нагадує пов'язану з віріоном транскриптазу транскрипція мРНК. Більшість копій з таких вірусних РНК з негативною полярністю є субгеномічними молекулами мРНК, деякі повнорозмірні ланцюги позитивної полярності також повинні бути створені для того, щоб слугувати шаблонами для синтезу вірусної РНК (реплікації). Для деяких вірусів полімерази РНК, що використовуються для транскрипції та реплікації, відрізняються, тоді як для інших той же фермент функціонує по-різному. Що стосується вірусів РНК з позитивним геномом (пікорнавіруси, каліцивіруси, тогавіруси, флавівіруси, коронавіруси та артеровіруси), то комплементарна РНК має негативну полярність. Кілька молекул вірусної РНК можуть бути транскрибовані одночасно з одного комплементарного шаблону РНК, при цьому кожен стенограф РНК є продуктом окремо пов'язаної молекули полімерази. Отримана структура, відома як реплікативний проміжний продукт, є частково дволінійним, з

однонитковими кінцями. Ініціація реплікації РНК пікорнавірусу та каліцивірусу, як і ДНК аденовірусу, потребує зв'язаного білка, а не олігонуклеотиду як праймера. Цей невеликий білок ковалентно приєднаний до 5 кінця зароджуваних позитивних і негативних ланцюгів РНК, а також до РНК віріона, але не до мРНК.

Мало відомо про те, чи буде спрямована дана молекула РНК позитивної полярності пікорнавірусу до:

- комплексу реплікації (структури, пов'язаної з гладким ендоплазматичним ретикуломом), де вона слугує шаблоном для транскрипції залежною від РНК полімерази РНК в негативну РНК;

- до рибосоми, де вона служить мРНК для перекладу в білок або до прокапсиду, з якою вона асоціюється, утворюючи віріон.

Ретровіруси мають геном, що складається з одноланцюгової РНК з позитивним геномом. На відміну від інших вірусів РНК, вони реплікуються через ДНК-проміжний продукт. Віріон-асоційована зворотна транскриптаза, використовуючи молекулу переносної РНК в якості праймера, робить однониткову копію ДНК. Потім, функціонуючи як рибонуклеаза, той самий фермент видаляє батьківську молекулу РНК з ДНК: гібрид РНК і одночасно копіює однонитковий ланцюг ДНК негативної полярності, утворюючи лінійну дволанцюжкову ДНК, яка містить додаткову послідовність, відома як тривале кінцеве повторення (LTR) на кожному кінці. Потім дволанцюгова ДНК циркулює та інтегрується в клітинну хромосомну ДНК. Транскрипція вірусної РНК відбувається з цієї інтегрованої (провірусної) ДНК.

**Реовіруси та бірнавіруси** мають сегментовані дволанцюгові геноми РНК. Смужка негативної полярності кожного сегменту транскрибується окремо в цитоплазму за допомогою віріон-асоційованої транскриптази для отримання мРНК. Ці РНК з позитивною полярністю також служать шаблонами для реплікації. Отримана дволанцюгова РНК, в свою чергу, служить шаблоном для подальшої транскрипції мРНК.

**Параміксовіруси, рабдовируси та філовіруси.** Несегментований

однонитковий РНК параміксовірусів, рабдовирусів та філовірусів містить РНК-залежну РНК-полімеразу (транскриптазу), яка транскрибує п'ять і більше субгеномічних позитивних РНК, кожна з яких служить моноцистронною мРНК. На відміну від цього, транскрипція в режимі реплікації (тією ж полімеразою, що діє як реплікація) створює цілісні позитивні геноми, що використовуються як шаблон для синтезу нової вірусної РНК з негативною полярністю.

**Ортоміксовіруси та аренавіруси** мають геноми РНК негативною полярності, які сегментовані, причому кожен сегмент транскрипується окремо транскриптазою, що переноситься у віріон. Транскрибовані з кожного сегмента мРНК переводяться в один або кілька білків. Що стосується ортоміксовірусів, але не аренавірусів, більшість сегментів кодують одиничні білки.

**Коронавіруси та артерівіруси** демонструють незвичну стратегію транскрипції: спочатку частина РНК-віріона діє як мРНК та копіюється для отримання РНК полімерази.

**Пікорнавіруси, каліцивіруси, астровіруси, тогавіруси та флавівіруси** – одноланцюгові віруси РНК, їх геноми функціонують безпосередньо як мРНК. Геноми пікорнавірусів та флавівірусів, що діють як одна поліцістронна мРНК, переводяться безпосередньо в єдиний поліпротеїн, який згодом розщеплюється для отримання окремих вірусних структурних та неструктурних білків. Одним із таких білків є РНК-залежна РНК-полімераза, яка реплікує вірусний геном, транскрибуючи вірусну РНК у додаткову (негативної полярності) копію, яка, в свою чергу, служить шаблоном для синтезу позитивної (вірусної) РНК. У тогавірусах копіюється лише приблизно дві третини вірусної РНК (5 кінець) молекули; отриманий поліпротеїн розщеплюється на неструктурні білки, всі вони необхідні для транскрипції та реплікації РНК. Вірусна РНК-полімераза створює нитку негативною полярності на повну довжину, з якої скопійовано два види РНК з позитивним геномом. РНК віріони, призначені для інкапсидзації, і РНК на одну третину довжини, яка є колінеарною з 3

кінцем вірусної РНК і переводиться в поліпротеїн, з якого шляхом розщеплення утворюються структурні білки. Каліцивіруси продукують мРНК як довжини генома, так і субгеномних видів.

### **СКЛАДАННЯ ТА ВИВІЛЬНЕННЯ ВІРІОНІВ**

**Складання та вивільнення простих (безоболонкових) вірусів.** Усі прості тваринні віруси мають ікосаедричну структуру. Структурні білки простих ікосаедричних вірусів спонтанно асоціюються, утворюючи капсомери, які самостійно збираються, утворюючи капсиди, в які упакована вірусна нуклеїнова кислота. Завершення дії віріона часто включає протеолітичне розщеплення одного або декількох видів капсидних білків. Механізм упаковки вірусної нуклеїнової кислоти у задалегідь зібраний порожній прокапсид аденовірусу, де конкретний білок зв'язується з нуклеотидною послідовністю на одному кінці вірусної ДНК, відомою як «пакувальна» послідовність; це дозволяє ДНК потрапляти в прокапсид, пов'язаний з основними білками ядра, після чого частина білків капсиду розщеплюється, щоб зробити зрілий віріон.

Більшість простих вірусів накопичується всередині цитоплазми або ядра і вивільнюються лише тоді, коли клітина зрештою лізується. А отже при хворобах викликаних простими вірусами швидко відбувається руйнування заражених клітин шляхом її «вибуху».

**Складання та вивільнення оболонкових (складних) вірусів.** Усі віруси ссавців із спіральними нуклеокапсидами, а також деякі з ікосаедричними нуклеокапсидами (наприклад, герпесвіруси, тогавіруси та ретровіруси) дозрівають і залишають клітину-хазяїна шляхом «брунькування», формуючи свій суперкапсид із внутрішньої цитоплазматичної або з ядерної мембрани зараженої клітини. Віруси, які набувають свою оболонку всередині клітини, транспортуються везикулами до поверхні клітини. Встановлення вірусного глікопротеїну в ліпідну двошарову мембрану відбувається шляхом бічного переміщення клітинних білків з цієї ділянки мембрани. Мономерні розщеплені вірусні глікопротеїнові молекули асоціюються в олігомери, утворюючи типовий

стрижневий або клубоподібний пепломер з гідрофільним доменом, що виступає з зовнішньої поверхні мембрани, гідрофобним трансмембранним доменом і коротким гідрофільним цитоплазматичним доменом. Що стосується ікосаедричних вірусів (наприклад, тогавірусів), кожна молекула білка нуклеокапсиду зв'язується безпосередньо з цитоплазматичним доменом мембранного глікопротеїнового олігомеру, тим самим формуючи оболонку навколо нуклеокапсиду. У більшості вірусів із спіральним нуклеокапсидом саме білок матриці приєднується до цитоплазматичного домену глікопротеїнового пепломеру, у свою чергу, нуклеокапсидний білок розпізнає матричний білок і це призводить до «брунькування». Вивільнення кожного огорнутого віріона не порушує цілісність плазматичної мембрани, отже, тисячі вірусних частинок можуть бути викинуті протягом декількох годин або днів без значного пошкодження клітин, проте виснажуючи її, тому через певний час вона гине. Багато вірусів, але не всі, що виділяються з плазматичної мембрани, є нецитопатогенними і можуть бути пов'язані зі стійкими інфекціями.

Вивільнення віріонів шляхом екзоцитозу. Флавівіруси, коронавіруси та артерівіруси – брунькуються шляхом пропускання через мембрани комплексу Гольджі або гранулярної ендоплазматичної сітки, і мігрують до плазматичної мембрани, з якою вони зливаються, тим самим вивільняючи віріони шляхом екзоцитозу. Оболонка герпесвірусів набувається заглибленням через внутрішню пластинку ядерної мембрани, потім віріони проходять безпосередньо з простору між двома пластинами ядерної мембрани до зовнішньої частини клітини через цистерни ендоплазматичної сітки.

#### *Контрольні запитання*

- 1. Які особливості репродукції вірусів ?*
- 2. Що таке реплікативні комплекси ?*
- 3. Принцип виходу віріонів потомства з клітини ?*
- 4. Стадії репродукції вірусів ?*
- 5. Механізм адсорбції вірусів на поверхні клітин ?*

## РОЗДІЛ 5

### ВІРУСНА ГЕНЕТИКА ТА ЕВОЛЮЦІЯ

У природі віруси проходять нескінченно довгу серію циклів реплікації, оскільки передаються від господаря до господаря. Під час цього процесу постійно утворюються мимовільні мутанти, деякі з яких будуть мати інші біологічні властивості, ніж батьківський вірус, з якого вони виникають. Навколишнє середовище *in vivo* спричиняє тиск, який сприяє вибору певного з цих біологічних варіантів, насамперед через їх переважну здатність передавати серійно. Властивості, важливі для виживання та еволюційного прогресування різних вірусів у природі, включають: вірусні тропізми та використання специфічних рецепторів клітин господаря визначають багато моделей захворювання. Крім того, еволюція здатності до зростання в імунологічно секвестрованих ділянках, забезпечує швидке реплікування. У багатьох випадках найбільш вірулентні штами вірусу розмножуються швидше, ніж більш помірні.

#### ЗДАТНІСТЬ ВІРУСІВ ШВИДКО КОПІЮВАТИСЯ

У багатьох випадках найбільш вірулентні штами вірусу розмножуються швидше, ніж більш помірні штами. Однак надзвичайно швидка реплікація вірусу може не дати достатньо часу для передачі, перш ніж господар почне виділяти патоген – може настати смерть.

Здатність уникати захисних механізмів господаря (носія). Тварини мають розвинуту імунну систему для захисту від вірусів, але віруси, в свою чергу, розробили систему для ухилення від захисних механізмів макроорганізму. У вірусів, особливо з великими геномами, є гени, що кодують білки, які перешкоджають специфічній антивірусній активності господаря. Здатність викликати імунологічно толерантну інфекцію являє собою еволюційне прогресування, яке дає вірусу надзвичайну перевагу виживання (наприклад, вірусна діарея великої рогатої худоби у телят, інфекція викликана вірусом котячого імунодефіциту у кішок).

Розуміння вірусної генетики є центральним у вивченні ветеринарної та зоонотичної вірусології та розумінні того, як можна втручатися у цикли



передачі вірусів, будь то для профілактики, контролю чи лікування вірусних захворювань.

### МУТАЦІЯ ВІРУСІВ

Віруси здатні змінювати свої властивості як в експерименті так і в природних умовах реплікації. Зміни спадкоємних властивостей вірусів залежать від таких процесів:

1) **мутація**, виникає у разі змін послідовностей нуклеотидів у певній геномній ділянці вірусу, що призводить до фенотипічно виражених змін окремих властивостей;

2) **рекомбінація**, а саме обмін генетичним матеріалом між двома вірусами, що відрізняються між собою спадковими властивостями але є близькими.

**Мутація** – зміни пов'язані із перетворенням самих генів. Така мутація може мати нерівномірний, періодичний характер і впливає на стійкі зміни властивостей спадковості у вірусів. Такі мутації вірусів можна розділити на дві групи: **спонтанні** і **індуковані**. За тривалістю їх розділяють на **крапкові** та **абераційні**. Абераційні мутації виникають в наслідок значної зміни ділянки генома, в той час як крапкові – одного нуклеотиду, для РНК-ових вірусів, або однієї пари комплементарних нуклеотидів ДНК-ових вірусів. Такі крапкові мутації геному іноді можуть змінюватися назад до свого першопочаткового стану, тобто здатні відновлювати свою вихідну структуру геному. Проте мутаційні зміни можуть впливати на великі ділянки молекул нуклеїнових кислот, а саме на декілька нуклеотидів. В таких випадках можуть виникати випадання вставки та транслокація (переміщення) великих ділянок, а також повороти таких ділянок на 180° (інверсія), зміщення ділянки зчитування, тобто збій генетичної інформації в наслідок великої перебудови структур нуклеїнової кислоти.

Під час вірусних інфекцій тварин віріони реплікуються, щоб генерувати мільйони чи мільярди нащадків. Під час таких циклів реплікації неминуче трапляються помилки при копіюванні вірусної нуклеїнової кислоти; їх називають мутаціями. Більшість мутацій є

летальними, оскільки мутований вірус втратив деяку життєво важливу інформацію і більше не може копіювати або конкурувати з вірусом польового типу. Виживання певної не летальної мутації залежить від того, чи є фенотипічна зміна його генного матеріалу не вигідною, нейтральною чи надає мутантному вірусу певну селективну перевагу. У лабораторії генетичні варіанти отримують шляхом підведення популяції вірусів до деякого селективного стану та виділення клону, тобто популяції віріонів, що походять від одного варіанту віріона. Клон зазвичай отримують шляхом відбору одного вірусного нашарування в клітинному моношарі (*in vitro*) з подальшим повторним перезапуском або іншими засобами, щоб переконатися, що виділено лише один генотип.

Мутації можна класифікувати за типом змін, які вони виробляють у вірусному геномі, або за типом змін, які вони виробляють у властивостях вірусу або інфекції, яку він викликає. Перший стосується зміни вірусного генотипу, другий – вірусного фенотипу. Про фенотипічну зміну може свідчити зміна фізичної характеристики віріона, зміна реплікативної характеристики, що спостерігається під час зараження в культурі клітин, або зміна патогенних властивостей у зараженої тварини.

### **ГЕНОТИПІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ МУТАНТІВ**

Найбільш поширеними мутаціями є поодинокі нуклеотидні заміни – їх називають точковими мутаціями. Мутації можуть також включати проєкції (вставки) одиночних нуклеотидів або невеликих, або великих блоків нуклеотидів. Фенотипічна експресія мутації може бути змінена не тільки зворотною мутацією в ураженому нуклеотиді, але і супресивною мутацією, що виникає в іншому місці того ж гена або навіть в іншому гені, що призводить до повторної появи фенотипу польового типу. Наприклад, деякі чутливі до температури мутанти вірусу грипу, розроблені як потенційно ослаблені вакцини проти вірусу, повернулися до вірулентності через незалежні мутації супресингу у зовні незв'язаних генах. Мутації, засновані на нуклеотидних замінах, утворюються найчастіше, ті, що базуються на малих проєкціях – рідше, ніж ті, що базуються на великих

проекціях. Також трапляються різні види перегрупування вірусних генів, що імітують прості мутації; вони трапляються особливо у вірусів ДНК та ретровірусів і включають великі дублювання, інверсії та включення чужорідних вірусних чи клітинних послідовностей нуклеїнових кислот шляхом рекомбінації. Такі геномні зміни часто мають важливі біологічні наслідки.

### **ФЕНОТИПІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ МУТАНТІВ**

Фенотипічна експресія мутантів може розглядатися різними способами: відносно польового типу мутант може утворювати різний тип нашарування в клітинному моношарі (бляшки мутантів), може стати стійким до нейтралізації антитілом, виробленим проти дикого типу (мутанти антитіла) або можуть проявляти будь-які з багатьох інших варіантів властивостей. Мутації, що впливають на антигенні детермінанти на білки поверхні віріона, сильно сприятливі, коли віруси реплікуються в присутності антитіла. Такі мутанти мають важливе значення у стійко інфікованих тварин (наприклад, у овець, інфікованих вірусом *maedi / visna* та коней заражених вірусом інфекційної анемії коней). Мабуть, найвизначнішим прикладом важливості мутацій, що впливають на вірусну антигенність, є віруси грипу, де антигенний дрейф (зміна відносної частоти) відбувається постійно.

Умовно летальні мутанти не можуть рости в певних (несприятливих) експериментальних умовах, але можуть розмножуватися в інших (сприятливих) умовах. Найчастіше умовні летальні мутанти – це ті, чий реплікації блокуються в певних клітинах господаря (мутанти діапазону господаря) або при певних визначених температурах (чутливі до температури мутанти, мутанти адаптовані до холоду). При останньому використанні селективною умовою є температура інкубації заражених клітин. Мутація спричиняє структурно аномальний білок, який, хоча і функціонує при сприятливих температурах, не може підтримувати свою структурну цілісність і функціональну конформацію, коли температура змінюється на кілька градусів. Температурно-чутливі мутанти та мутанти,

адаптовані до холоду, широко використовувались у спробах виготовлення ослаблених вірусних вакцин; спостерігається винятковий успіх у розробці вакцин проти грипу, адаптованих до холоду. У більшості сімей вірусів були продемонстровані дефектні мутанти, які можуть реплікуватися самостійно, але потребують присутності батьківського вірусу дикого типу; в той же час вони заважають і зазвичай знижують репродукцію батьківського вірусу. У вірусів грипу та реовірусу, які мають сегментовані геноми, дефектні віріони не мають одного або декількох більших сегментів і містять натомість менші сегменти, що складаються з неповної частини кодованого гена. Що стосується вірусів з несегментованим геном, дефектні інтерферуючі частинки містять РНК, яка є скороченою, або ж, як дві третини геному можуть бути видалені з дефектних інтерферуючих частинок. Морфологічно дефектні віріони зазвичай нагадують батьківські, однак можуть мати, наприклад кулеподібні віріони везикулярного стоматиту – коротші, ніж віріони польового типу.

Генерація деяких дефектних генів вірусу ДНК може відбуватися за допомогою будь-якого з найрізноманітніших режимів перестановки ДНК. Наприклад, дефектні частинки, що перешкоджають папіломавірусу, зазвичай містять повторні копії геномного походження реплікації, іноді перемежовані з ДНК клітини-хазяїна.

### **МУТАГЕНЕЗ**

Спонтанні мутації виникають через помилки під час реплікації. Їх частоту можна підвищити шляхом обробки віріонів або ізольованої вірусної нуклеїнової кислоти фізичними агентами, такими як УФ- або рентгенівське опромінення, або хімічними речовинами, такими як азотна кислота або нітрозогуанідин. Аналоги нуклеотидів, такі як 5-фторурацил (для вірусів РНК) або 5-бромдеоксиуридин (для вірусів ДНК), мутагенні лише тоді, коли вірус реплікується в їх присутності, оскільки вони включаються до вірусної нуклеїнової кислоти і виробляють мутації шляхом неправильного кодування під час реплікації.

## РОЗДІЛ 6

### НАКОПИЧЕННЯ ВІРУСІВ НА БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТАХ

Необхідним етапом роботи у вірусологічних дослідженнях є накопичення (ізоляція) збудника в придатній для нього системі. Для виділення вірусів із патологічного матеріалу можуть стати цілісні організми (лабораторні тварини). Для постановки біологічної проби, де можна спостерігати за проявами клінічних ознак хвороби, частіше використовують білих мишей, білих щурів морських свинок та кролів, рідше – тхорів і золотистих хом'ячків, іноді використовують кошенят, щенята, курей або голубів. Дуже рідко біопробу ставлять на природно сприйнятливих тваринах, у зв'язку з потенційною небезпекою поширення інфекції та коштовними затратами.

Вимоги до лабораторних тварин, перед використанням їх як об'єктів для накопичення вірусів:

1. Клінічний огляд вказує на задовільний стан організму;
2. Тварин повинні бути чутливими до досліджуваного вірусу (вид, вік, іноді стать).
3. Повинні володіти стандартною чутливістю до досліджуваного вірусу.

### ВИРОЩУВАННЯ ВІРУСІВ В КУРЯЧИХ ЕМБРІОНАХ

Для виділення вірусів із патологічного матеріалу також використовують модельні системи, однією з яких є курячі ембріони. Для таких об'єктів характерна висока чутливість до вірусів, що мають недостатній розвитком захисних механізмів. Курячі ембріони, як тест-об'єкти, дають високий вихід вірусу та стерильні, економічно-вигідні й доступні у використанні в вірусологічних лабораторіях. Проте, в виключних випадках, є і нестерильні, оскільки можуть бути від зараженої птиці та містити різні патогени (наприклад, вірус лейкозу, вірус хвороби

Ньюкасла, грипу, парагрипу-2, інфекційного бронхіту, а також мікоплазми, сальмонели тощо).

Для зараження використовують 5-ти – 12-добові курячі ембріони із благополучних щодо інфекційних захворювань господарств. Старшого віку ембріони втрачають чутливість до вірусів, пов'язаною з підвищеною в них концентрацією неспецифічних вірусних інгібіторів.

### **НАКОПИЧЕННЯ ВІРУСІВ В КУЛЬТУРАХ КЛІТИН**

Найпоширенішим тест-об'єктом для титрування вірусів із патологічного матеріалу є культура клітин. В більшості випадків культура клітин не має видових обмежень для ізоляції вірусів, оскільки *in vitro* можна вирощувати будь-які клітини різних видів тварин. Оскільки не існує єдиної клітинної культури, придатної для виділення будь-якого вірусу – в вірусологічній практиці застосовують декілька видів культур, підібраних для накопичення передбачуваних вірусів. У лабораторній діагностиці найчастіше використовують моношарову (одношарову) культуру клітин. Це клітини *in vitro*, одержані в результаті тонкого подрібнення тканин (диспергування), які після певних маніпуляцій та в спеціальних середовищах (ростових) прикріплюються до субстрату і здатні до розмноження, утворюють моношар (на дні пробірок, флаконів, матраців). Такі моношарові культури клітин ділять на первинні, субкультури, перещеплювані та диплоїдні.

**Первинні** (або первинно-трипсинізовані) культури клітин одержують з органів і тканин, що взяті безпосередньо з організму. Первинної культури клітин отримують використовуючи тканини органів, як від ембріонів, так і дорослих тварин. Клітини для культивування відбирають враховуючи їхню чутливістю певного вірусу. Між сприйнятливістю тварин *in vivo* і чутливістю клітин їхніх тканин *in vitro* до вірусів прямої залежності не спостерігається. Разом з тим, адаптація досліджуваних вірусів до первинної культури проходить більш успішно, якщо така, отримана з органів природно-сприйнятливої тварин. Для культивування *in vitro* краще

використовувати клітини ембріональних тканин, або молодих тварин, оскільки такі клітини швидше діляться.

Первинні культури клітин отримують від клінічно-здорової тварини не пізніше 2 - 3 год. після забою. Для цього відбирають органи або тканини нирок, сім'яників, трахеї, легень, шкіри, тощо, та подрібнюють ножицями на шматочки розміром 2 - 5 мм. Промивають декілька разів розчином Хенкса до одержання прозорої рідини й обробляють протеолітичним ферментом, найчастіше використовують 0,25%-ий розчин трипсину (для дезагрегації тканини). Трипсинізацію проводять на магнітній мішалці з стерильним піском, дробно за температури +37 °С 3 – 5 разів по 5 – 30 хв (залежно від виду тканини до повного її розтирання) або за +4...+6 °С 12 – 16 год. Фермент руйнує міжклітинні речовини, і тканина диспергується на окремі клітини. Трипсин із клітинами, що відділилися, зливають у центрифужні пробірки, дію ферменту при методі теплої трипсинізації припиняють охолодженням або додаванням 2 - 4 % сироватки крові ВРХ і центрифугують при 1000 об/хв 10 - 15 хв. Пісок і залишки клітин видаляють шляхом відбирання надосадової рідини, яку знову піддають центрифугуванню. Після 2-3-го центрифугування відбирають осад клітин і розводять невеликою кількістю ростового середовища (середовище 199, середовище ДМЕМ, середовище Ігла або 0,5%-й гідролізат лактоальбуміну з додаванням 2 - 10 % сироватки крові ВРХ або фетальної бичачої сироватки), фільтрують через 2 - 3 шари марлі. Після підрахунку кількості клітин у камері Горяєва суспензію розводять ростовим середовищем до оптимальної посівної концентрації (200 – 500 тис. клітин у 1 см<sup>3</sup>), розливають по пробірках (по 1 см<sup>3</sup>) або матрацах (10 – 15 % від об'єму), поміщають у термостат за температури притаманній організму тварин відібраної тканини, в середньому +37 °С.

Розвиток культури клітин проходить у три фази:

I фаза – адаптація, триває 2 - 24 годин і характеризується прикріпленням клітин до скла (адгезією);

II фаза – логарифмічного росту, супроводжується поділом клітин, які поступово покривають поверхню скла;

III фаза – стаціонарна, характеризується формуванням через 3 – 5 діб моношару внаслідок контактної інгібіції клітин, тобто припинення їхнього поділу при контакті.

Швидкість утворення моношару на склі залежить від виду тканини, віку тварини, якості живильного середовища, посівної концентрації клітин та інших факторів.

Після отримання моношару ростове середовище змінюють на підтримуюче (без сироватки крові ВРХ). Моношар зберігає життєздатність упродовж 1 – 3 тижнів, за періодичної зміни середовища, яке забруднюється продуктами метаболізму клітин, і як наслідок, зміною кольору підтримуючого середовища, від помаранчевого до жовтого кольору. Через деякий час клітини старіють, і настає їхня неспецифічна дегенерація: вони округлюються, відриваються від скла і гинуть.

Первинні культури не мають багатьох клітин, які наявні у вихідній тканині, оскільки не всі клітини здатні прикріпитися до субстрату і вижити в умовах *in vitro*. Проте в первинних культурах клітини найповніше представлені типи клітин тієї тканини з якої вони одержані, тобто є гетерогенними. Недоліком їх одержання є значна трудомісткість та можливість контамінації латентними вірусами і мікоплазмами, що персистують в організмі тварин, тканини яких використовують для трипсинізації.

**Субкультури** (або вторинні культури клітин) одержують із первинних, вирощених у матрацах, після формування моношару. Клітини знімають зі скла 0,25%-им розчином трипсину або 0,02%-м розчином версену (експозиція 15 – 30 хв при +37 °С до появи перших ознак відшарування клітин), ресуспендують у ростовому живильному середовищі до посівної концентрації й пересівають у матраці або пробірки. Через 2 – 3 доби формується моношар вторинної культури клітин.



За чутливістю до вірусів субкультури не відрізняються від первинних. Проте при субкультивуванні кількість клітин збільшується у 2 – 2,5 рази. Крім того, з'являється можливість виявити контамінацію клітин вірусами і мікоплазмами, а також отримати одноріднішу популяцію клітин. Субкультури можна одержати при 2 – 5 пересівах, зрідка – до 8 – 10. Наступні пасажі призводять до зміни морфології клітин та їхньої загибелі. Якщо клітинні культури пройшли понад 10 пасажів, вони перебувають на стадії переходу до диплоїдних або перещеплених.

**Перещеплені** культури клітин (стабільні, або постійні, клітинні лінії) одержують із первинних шляхом тривалих пересівів (не менш як 70 разів із триденними інтервалами). Як правило такі клітини порівняно з вихідною культурою, мають змінений каріотип (гетероплоїдний набір хромосом), необмежений строк життя та багато з них виявляють онкогенні властивості (на відміну від первинних культур).

Перещеплені клітинні лінії одержують досить рідко, їх вдається отримати з популяції клітин первинних культур, які мають підвищену активність росту і розмноження. Деякі вчені вважають, що такі клітини з'являються в результаті мутацій або активізації клітинних онкогенів, їх можна одержати із нормальних, та пухлинних тканин тварин і людини. Серед них широко застосовують такі клітинні лінії, як HeLa (з карциноми шийки матки жінки), Нер-2 (з карциноми гортані людини), KB (з карциноми ротової порожнини людини), L (з підшкірної сполучної тканини миші), ВНК-21 (з нирки сирійського хом'яка), Vero (з нирки африканської зеленої мавпи) та багато інших. Перещеплені культури клітин мають переваги порівняно з первинними. Їхнє застосування вирішує проблему сировини, виключає необхідність постійного постачання свіжими тканинами. Перещеплені культури складаються з відносно однорідних клітин(епітеліоїдних, фібробластоїдних), що забезпечує стандартні умови репродукції вірусів. Окрім того, при пересівах з'являється можливість виявити контамінацію культури вірусами і

мікоплазмами. Проте перещеплювані культури мають серйозний недолік: схильність до малігнізації, тобто злоякісного переродження

**Диплоїдні** культури клітин – це морфологічно однорідні популяції клітин, стабілізовані в процесі культивування *in vitro*, які мають обмежений строк життя, характеризуються трьома фазами росту, зберігають каріотип, властивий вихідній тканині, вільні від контамінантів і не виявляють онкогенної активності при трансплантації хом'ячкам.

Диплоїдні культури клітин отримані з різних тканин ембріона людини (легені, нирки, серце, шкірно-м'язова тканина та ін.) і тварин (нирки ембріонів корів, овець, свиней; нирки телят, ягнят, поросят; шкіра, тимус, селезінка, кістковий мозок і лімфатичні вузли кролів і морських свинок та ін.). Одержання диплоїдної культури клітин проходить у три етапи:

I етап – виготовлення посівної концентрації клітин і заморожування його основної частини;

II етап – контроль диплоїдності;

III етап – накопичування диплоїдних клітин для розмноження вірусів.

Строк життя диплоїдної культури клітин витримує 40 – 60 пасажів. Далі поступово настає дегенерація клітин.

Диплоїдні культури мають переваги порівняно з первинними й перещеплюваними. Вони стерильні щодо вірусних контамінантів і мікоплазм, позбавлені онкогенної активності, здатні роками зберігатися в замороженому стані. Тому диплоїдні культури клітин є оптимальною системою для культивування вірусів.

Для виділення вірусів, які важко адаптуються до культур клітин, використовують метод співкультивування, при вивченні хронічних і повільних вірусних інфекцій. Він базується на одночасному культивуванні клітин трипсинізованої зараженої тканини і чутливих клітин моношарової культури (зокрема перещеплюваної).

Виділити вірус, при латентних інфекціях, традиційним шляхом зараження клітинних культур суспензією з патологічного матеріалу вдається нечасто. У таких випадках застосовують метод культивування

уражених тканин: із дослідного матеріалу готують первинні культури клітин, що призводить до демаскування латентного збудника. Для виділення вірусів використовують також органі культури. Це підтримання *in vitro* фрагментів органів і тканин при збереженні їхньої структури та функції.

**Органні** культури не здатні до розмноження, в таких культурах вдало вирощують шматочки слизових оболонок носа, трахеї, бронхів, легень, печінки, кишок, нирок тощо. При вивченні респіраторних вірусних інфекцій широке застосування знайшов метод органного культивування носового, трахеального і бронхіального епітелію. При цьому шматочки тканини розміром 1 – 3 мм занурюють в живильне середовище у чашку Петрі, вносять в такій кількості, щоб фрагменти тканини знаходилися на його поверхні. Поживні речовини проникають в експлантат шляхом дифузії. Це створює умови для збереження органоспецифічної диференціації експлантата при відсутності або помірному розростанні його тканин. При цьому зберігається не тільки структура тканини, а й деякі функціональні особливості, наприклад, миготіння війок, яке припиняється внаслідок репродукції вірусів.

### **КОНСЕРВУВАННЯ КУЛЬТУР КЛІТИН**

Клітинні культури консервують з метою запасу клітин із певною біологічною характеристикою. Це стосується насамперед диплоїдних і перещеплюваних клітинних ліній. Сьогодні тисячі клітинних ліній одержані із тканин людини і тварин, зберігаються в національних банках клітинних культур різних країн. Так, Американська типова колекція культур (АТСС) має дані про походження близько 6000 ліній і штамів клітин понад 40 видів тварин.

Найефективнішим методом консервування клітин є заморожування в рідкому азоті ( $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). При цьому клітини мають майже необмежений строк зберігання при повній відсутності ризику механічного пошкодження. Для консервування в рідкому азоті клітини знімають зі скла матраців

трипсином або версеном і суспендують у живильному середовищі в концентрації 10<sup>6</sup> клітин на 1 см<sup>3</sup>. До середовища додають 10 – 40 % сироватки крові ВРХ і 10 % диметилсульфоксиду або гліцерину, як захисні речовини. Суспензію розливають в ампули по 3 см<sup>3</sup>, запаюють і витримують 1 – 2 год. при 4 °С для контакту з консервантом. Потім клітини заморожують у суміші етилового спирту із сухим льодом до –70 °С, поступово знижуючи температуру, і відправляють на зберігання в посудині Дюара з рідким азотом.

Життєздатність заморожених клітин відновлюють так:

- ампулу на 1 – 2 хв вміщують у водяну баню з температурою 37 °С, при легкому струшуванні.

- суспензію клітин виливають у матрац, додають відповідну кількість ростового середовища і культивують у термостаті при 37 °С. Через добу змінюють середовище для видалення консерванту.

Транспортують культури клітин у матрацах із моношаром, які доверху заливають живильним середовищем із 5 % сироватки крові ВРХ. Можна транспортувати суспензію клітин при 4 °С. За сприятливих умов, що виключають перегрівання або заморожування клітин, 80 – 90 % їх зберігає життєздатність упродовж 7 – 8 діб.

### **ІНДИКАЦІЯ ВІРУСІВ В КУЛЬТУРІ КЛІТИН**

Методика зараження культури клітин виглядає наступним чином:

1 крок – з матраців або флаконів із сформованим моношаром клітин ростове середовище зливають, культуру промивають 1 – 2 рази розчином Хенкса.

2 крок – у пробірки вносять по 0,1 – 0,2 см<sup>3</sup> вірусомісного матеріалу і залишають на 1 – 2 год. за кімнатної температури або при 37 °С для адсорбції вірусу на поверхні клітин.

3 крок – кожною пробєю заражають по 4 – 10 матраців із культурою клітин (у матраци вносять вірусомісний матеріал у кількості 1 – 1,5 % від об'єму).

4 крок – після контакту вірусомісний матеріал видаляють і додають підтримуюче середовище: в пробірки – по 1 см<sup>3</sup>, а в матраці – 10 – 15 % від об'єму.

Деякі проби виділеного вірусу з патологічного матеріалу (наприклад, фекалії) можуть мати на клітини токсичну дію. Тому після адсорбції вірусу моношар клітин відмивають 1 – 2 рази розчином Хенкса, а вже після цього заливають підтримуюче середовище.

Заражені культури витримують у термостаті при 37 °С і щодня розглядають під малим збільшенням мікроскопа.

Основною ознакою репродукції вірусу в культурі клітин є цитопатогенна дія (ЦПД), або цитопатичний ефект (ЦПЕ). Це будь-які морфологічні зміни клітин, які виникають після виходу вірусу з клітини. Розрізняють три основні форми ЦПД:

1. Округлення клітин – під дією вірусу клітини, що в нормі розпластані на склі, втрачають зв'язки між собою, зморщуються, округлюються, відділяються від скла, переходять в культуральну рідину і гинуть;

2. Фрагментація клітин – клітини розпадаються на окремі фрагменти, відділяються від скла і переходять у культуральну рідину у вигляді клітинного детриту;

3. Утворення симпластів – під дією вірусу плазматичні мембрани сусідніх клітин зливаються й утворюються гігантські багатоядерні клітини.

ЦПД проявляється через 3 – 14 діб (залежно від виду вірусу і типу культури клітин) та оцінюється в плюсах:

+ (25 %) – деструкція окремих клітин культури;  
++ (50 %) – деструкція 1\5 клітин культури;  
+++ (75 %) – деструкція більшості клітин культури й утворення вікон у моношарі внаслідок відривання клітин від скла;

++++ (100 %) – деструкція всіх клітин культури, на склі залишаються невеликі осередки змінених клітин.

Щоб одержати максимальну концентрацію вірусу, пробірки і матраци із зараженою культурою клітин виймають із термостату на кінцевих стадіях ЦПД після зіфіксованих 3-х – 4-х плюсів.

Вірус, після репродукції та виходу з клітини, поступово нагромаджується в культуральній рідині, але частина вірусу може і залишатися в незруйнованих клітинах. Для того щоб звільнити вірус з клітини, останні потрібно дезінтегрувати 2 – 3-разовим заморожуванням – відтаванням або ж ультразвуком.

ЦПД вірусів потрібно відрізнити від неспецифічної дегенерації клітин, яка виникає при старінні культури, тому для контролю залишають 4 – 6 пробірок із незараженою культурою, в яких лише змінюють середовище.

Для ЦПД багатьох вірусів характерним є утворення внутрішньоклітинних тілець-включень.

Для індикації вірусів у культурі клітин можна застосовувати метод бляшок.

Виявлення вірусів у культурі клітин можна відмітити за *кольоровою пробою*, та її достовірність невисока, тому цей метод використовують нечасто. Суть такої проби полягає в тому, що в незаражених культурах під впливом продуктів метаболізму клітин середовище, яке містить індикатор феноловий червоний, окислюється і змінює свій колір до жовтого. У той час як в заражених культурах клітини, що гинуть під дією вірусу – середовище зберігає першопочатковий червоний колір. Найчіткіші результати дають віруси з високою швидкістю репродукції при культивуванні їх у культурах, які повільно ростуть.

### **ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ НЕКУЛЬТИВОВАНИХ ВІРУСІВ**

Використання таких біологічних об'єктів як культури клітин вже не є панацеєю у вивченні властивостей вірусів, оскільки практично необмежену кількість необхідної вірусної нуклеїнової кислоти можна отримати методом ампліфікації або клонування. Помітний прогрес був досягнутий у генетичному аналізі патогенів, які не придатні для репродукції на

культурах клітин або на інших біологічних об'єктах. Наприклад, папіломавіруси великої рогатої худоби, які неможливо ізолювати у культурах клітин, були сіквеновані за допомогою ДНК, безпосередньо з папілом, відібраних від клонів.

### ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСУ З КУЛЬТУРОЮ КЛІТИН

Більшість досліджень реплікації вірусів тварин було проведено з використанням культивованих клітин ссавців, що ростуть або в суспензії, або моношарі, що прилягає до плоскої поверхні матрацу (флакону). Дослідження такого роду визначали одномоментну криву росту, за якої клітини культури заражаються одночасно з використанням високої кратності антигенів (Ag), а зростання інфекційного титру вірусу з часом супроводжується послідовною вибіркою та титруванням.

Вивільнений вірус у середовищі можна титрувати окремо від культурального вірусу, який залишається накопиченим в клітині. Після зараження, через незначний проміжок часу, внесений вірус *in vitro* неможливо продемонструвати навіть внутрішньоклітинно. Цей період триває до тих пір, поки через кілька годин не будуть виявлені перші ознаки цитопатичної дії (ЦПД). Віруси дозрівають всередині клітини *in vitro* і можуть бути виявлені протягом деякого часу як інфекційні внутрішньоклітинні віріони до того, як вони будуть вивільнені клітинним лізисом. Однак у багатьох вірусів добре розвинені культуральні властивості, вони швидко дозрівають шляхом виділення з плазматичної мембрани клітини-господаря і, таким чином, період розвитку ЦПД зазвичай становить від 2 до 12 годин для вірусів різних сімей.

Ранні дослідження, спираючись на кількісну електронну мікроскопію та аналіз ЦПД, дали інформацію про інтенсивний цикл реплікації (прикріплення, проникнення, дозрівання та вивільнення), після адаптації шляхом «сліпих пасажів». Дослідження експресії та реплікації вірусного генома стало можливим лише завдяки впровадженню біохімічних методів аналізу вірусних нуклеїнових кислот та білків.

Так само як розуміння природи вірусної інфекції у окремої тварини-хазяїна є ключовим для розуміння інфекції у всій популяції хазяїв, так і розуміння природи інфекції в окремій клітині є ключовим для розуміння інфекції в тканинах, органах та в чутливому організмі в цілому. Діапазон змін, спричинених у понад 200 різних видів клітин тварин різними вірусами, надзвичайно різноманітний. Віруси часто кодують гени, які індукують, імітують або вимикають функції клітини хазяїна для власної вигоди, і, звичайно, потенційний організм має розроблені системи для відключення вірусних функцій. Результат зараження може варіюватися від доброякісного до летального результату. Вірусні та клітинні фактори, які впливають на результат інфекції, часто знаходяться в делікатній рівновазі, легко зміщуються в той чи інший спосіб, наприклад, через фізіологічні, імунні або запальні реакції тваринного організму або вираження вірулентних факторів вірусом. Порушення клітинних функцій, загибелі або трансформації клітин, або активізація невідповідної імунної відповіді проявляються як захворювання.

### **ЦИТОПАТИЧНІ ЗМІНИ КУЛЬТУРИ КЛІТИН УРАЖЕНИХ ВІРУСОМ**

Цитопатичні віруси вбивають клітини, в яких вони реплікуються. Коли на моношар культивованих клітин вносять вірусомісний біологічний матеріал. Взаємодія вірусу, а саме його репродукція на культурі клітин у вигляді пошкодження клітин відоме як цитопатична дія (ЦПД). Цитопатичну дію, як правило, можна спостерігати за допомогою світлової мікроскопії.

У клітинах, інфікованих цитопатичними вірусами, відбувається стільки патофізіологічних змін, що загибель це кінцевий результат кумулятивної дії. Конкретні віруси можуть завдати шкоди клітинам-хазяїна різними способами.

Клітинні мембрани беруть участь у багатьох фазах реплікації вірусу – від прикріплення та проникнення вірусу до формування реплікаційних комплексів та складання вібріонів. Віруси можуть змінювати проникність



плазматичної мембрани, впливати на іонообмін та мембранний потенціал, індукувати синтез нових внутрішньоклітинних мембран та індукувати перестановку раніше існуючих мембран.

*Гемадсорбція та гемаглютинація.* Клітини в первинних культурах клітин, заражених ортоміксовірусами, параміксовірусами та тогавірусами, всі вони діляться із плазматичної мембрани, набувають здатність адсорбувати еритроцити (аглютиніни). Це явище, відоме як гемадсорбція, пов'язане з включенням вірусних глікопротеїнових пепломерів у плазматичну мембрану інфікованих клітин, де вони служать рецепторами лігандів на поверхні еритроцитів. Ті ж глікопротеїнові пепломери відповідають за гемаглютинацію *in vitro*, тобто аглютинацію еритроцитів. У цьому випадку віріони, додані до суспензії еритроцитів, утворюють клітинно-вірусні з'єднання, що включають велику кількість еритроцитів. Хоча, як відомо, гемадсорбція та гемаглютинація не грають ролі у патогенезі вірусних захворювань, обидва явища широко застосовуються в лабораторній діагностиці.

*Цитоліз імунологічними механізмами.* Вірусні білки (антигени), що вставляються у плазматичну мембрану клітини хазяїна, можуть бути мішенями для специфічних гуморальних та клітинних імунних реакцій, які здатні спричинити лізис клітини. Це може статися до появи значного накопичення вірусних клітин, тим самим сповільнюючи або зупиняючи прогрес інфекції та прискорюючи одужання. Альтернативно, у деяких випадках імунна відповідь може спричиняти імунопатологічне захворювання, а у клітинах, трансформованих вірусами, антигени, що утворили комплекс вірус-клітина у клітинній мембрані, можуть проявляти специфічну дію на пухлини – трансплантаційні антигени.

*Цитопатичні зміни, що включають цитоскелет.* Зміна форми клітин є однією з поширених характеристик вірусного впливу (репродукції) на культивованих клітинах. Такі зміни викликаються пошкодженням цитоскелету, який складається з декількох ниткових систем, таких як мікрофіламенти (наприклад, актин), проміжні нитки (наприклад, віментин)

та мікротрубочки (наприклад, тубулін). Цитоскелет відповідає за структурну цілісність клітини, за транспортування органел через клітину, а також за певні дії в рухливості клітин. Відомо, що окремі віруси пошкоджують специфічні ниткові системи: наприклад, вірус чуми собак, віруси везикулярного стоматиту, герпесвіруси викликають деполімеризацію мікрофіламентів, що містять актин, та ентеровіруси спричиняють значні ушкодження мікротрубочок. Такій вплив сприяє різким цитопатичним змінам, які передують лізису клітин при багатьох інфекціях. Елементи цитоскелету також використовуються багатьма вірусами в процесі їх реплікації: при вірусному введенні, у формуванні реплікаційних комплексів і місць збирання, і при вивільненні віріону.

*Нецитотидні зміни у заражених вірусом клітинах.* Нецитотидні віруси зазвичай не вбивають клітини, в яких вони реплікуються. Навпаки, вони часто викликають стійку інфекцію, за якої заражені клітини виробляють і вивільняють віріони, але загальний клітинний метаболізм мало впливає. У багатьох випадках заражені клітини навіть продовжують рости і ділитися. Цей тип взаємодії вірусів з клітинами зустрічається у клітинах, заражених декількома видами РНК вірусів: пестивірусами, аренавірусами, ретровірусами, зокрема, деякими параміксовірусами. Тим не менш, за невеликими винятками (наприклад, деякі ретровіруси), відбуваються повільно прогресуючі зміни, які в кінцевому рахунку призводять до загибелі клітин. У тварини-господаря заміна клітин відбувається настільки швидко у більшості органів і тканин, що повільне випадання клітин через стійкої інфекції може не впливати на загальну функцію; однак нейрони, після їх знищення, не замінюються і стійко інфіковані диференційовані клітини можуть втратити свою здатність виконувати спеціалізовані функції.

#### **ОСНОВНІ ЕТАПИ ПАСАЖУВАННЯ НА ПРИКЛАДІ АДЕНОВІРУСУ**

Після приєднання до клітин культури віріон проникає в клітину де розщеплюються вірусні оболонки та відбувається вивільнення вірусного

геному. Деякі ранні вірусні гени (індукція (активізація) яких виникає надзвичайно швидко) транскрибуються в РНК, які потім можуть бути оброблені різними способами, включаючи сплайсинг (процес «вирізання» ново синтезованої матричної РНК). Ранні генні мРНК мають три основні типи: білки, які вимикають клітинну нуклеїнову кислоту та синтез білка, білки, що регулюють експресію вірусного геному, та ферменти, необхідні для реплікації вірусної нуклеїнової кислоти. Після реплікації вірусної нуклеїнової кислоти транскрибуються пізні вірусні гени. Пізні білки – це, головним чином, вірусні структурні білки, що використовуються для збирання нових віріонів; деякі з них піддаються посттрансляційним модифікаціям перед використанням. Дозрівання відбувається в ядрі. Кожна заражена клітина дає тисячі віріонів, які вільно можуть заражати інші клітини. Отже ферменти реплікації кодуються ранніми генами, а структурні білки – пізніми.

Для більшості вірусів ДНК транскрипція та реплікація ДНК відбуваються в ядрі клітини, використовуючи клітинну РНК-полімеразу II (бере участь у розплітанні ланцюгів ДНК) та інші клітинні ферменти. Більшість вірусів РНК копіюється в цитоплазмі, і оскільки клітинам не вистачає ферментів для копіювання РНК з шаблону РНК, або вірусний геном сам повинен функціонувати як мРНК, або вірус повинен кодувати і переносити власну РНК-полімеразу для транскрибування РНК з генома РНК. Для того, щоб відбулося зараження, віріони повинні бути здатні зв'язуватися з клітинами. Зв'язування відбувається між лігандами на поверхні віріона (вірусні прикріплювальні білки) та рецепторами на плазматичній мембрані клітини (за рахунок відповідної комплементарності). Часто теорії, що використовують для опису цієї взаємодії (*in vitro*), виглядають досить спрощено, але існують і інші способи накопичення, один з яких – *in vivo* (в середині живого організму), що забезпечується за рахунок різних пар ліганд-рецепторів. Відсутність кореляції між дослідженнями комплементарності у культивованих клітинах та здоровими тваринами може розглядатися як ознака цієї

складності. Розглянемо на прикладі з герпесвірусами, де кілька глікопротеїнів вірусної оболонки можуть служити білками приєднання, і декілька клітинних рецепторів можуть бути задіяні в послідовному порядку, спочатку до досягнення слабого приєднання через один рецептор, потім незворотного зв'язування через інший. Цей феномен множинного набору забезпечує надмірність, а також полегшує потребу герпесвірусів в інвазії в епітеліальні та нервові тканини, щоб підтримувати їх латентний / повторний цикл зараження. Інші віруси роблять те саме. Хоча існує ступінь конкретності щодо розпізнавання певних клітинних рецепторів певними вірусами, зовсім інша віруси (наприклад, ортоміксовіруси та параміксовіруси) можуть використовувати один і той же рецептор, і, навпаки, віруси в одній родині або роду можуть використовувати різні рецептори. Загалом, віруси еволюціонували з метою опортуністичного використання (інакше кажучи, переслідування своїх інтересів обманним шляхом) найрізноманітніших білків поверхневих клітин-хазяїна як їх рецепторів, у більшості випадків використовуючи в якості рецепторів клітинні білки, що мають вирішальне значення для основних клітинних функцій, такі клітинні білки зберігаються протягом еволюційного часу, так що віруси рідко виловлюються через невдачу знайти улюблені рецептори. Навіть за умов необхідної температури чи кислотності структурна відповідність вірусних білків та рецепторів клітин спричиняє генетичну стійкість виду.

#### *Контрольні запитання*

- 1. Що таке культура клітин HeLa, ким і при яких обставинах вона була отримана? Чим відрізняються первинні і вторинні культури клітин?*
- 2. Які вимоги повинна задовільняти рослина, у якій культивують вірус?*
- 3. Які ознаки вказують на зараженість культури клітин вірусами?*

## РОЗДІЛ 7

### ПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Сукупність процесів, які спричиняють захворювання при взаємодії вірусу з організмом хазяїна і визначають закономірність його розвитку, називають *патогенезом вірусних інфекцій*.

У результаті розмноження вірусу вражаються значна кількість клітин, що виявляється у клінічному ознаках хвороби. Задля прояву патогенного впливу вірусам необхідно варіювати від імунних клітин, проте у деяких випадках імунна відповідь може сприяти розвитку інфекційної хвороби.

Патогенез вірусних інфекцій обумовлюють такі фактори:

- тропність вірусу;
- реакція клітини на інфекцію;
- реакція організму на зміни клітин і тканин, спричинені інфекцією;
- швидкість репродукції вірусу і кількість інфекційних віріонів у потомстві.

Розрізняють такі стадії патогенезу вірусних інфекцій:

- 1 стадія – проникнення вірусу в організм;
- 2 стадія – первинна репродукція вірусу;
- 3 стадія – поширення вірусу в організмі;
- 4 стадія – локалізація вірусу в організмі;
- 5 стадія – пошкодження чутливих клітин;
- 6 стадія – імунна відповідь;
- 7 стадія – персистенція вірусу.

Проте не всі віруси під час зараження організму здатні пройти зазначені стадії. Патогенез вірусних інфекцій багато в чому залежить від специфіки самого патогена і хазяїна, взаємовідносини яких виявляються на рівні організму в різних варіаціях. Клінічний прояв хвороби не завжди є чутливим індикатором попередньої інтенсивної репродукції й поширення вірусу в організмі, а також формування противірусного імунітету.

Від локалізації чутливих клітин хазяїна залежать шляхи проникнення вірусу в організм та відповідно визначаються механізми передавання

збудника від одного організму до іншого. Воротами інфекції для більшості вірусів є слизові оболонки респіраторного і травного каналів.

Вірус може потрапити в організм у складі крапель або з частинками пилу, чим вони дрібніші, тим глибше проникають віруси, досягаючи альвеол – *аерогенний шлях*. Властивий вірусам двох груп:

1. респіраторні віруси, що розмножуються в епітелії слизових оболонок дихальних шляхів, спричинюючи місцеву (рідше генералізовану) інфекцію;

2. віруси, для яких дихальні шляхи є лише вхідними воротами інфекції; такі віруси спричинюють генералізований процес, нерідко з вторинним ураженням дихальних шляхів.

*Аліментарний шлях* проникнення характерний для вірусів двох груп:

1. кишкові віруси, що уражають епітеліальні клітини слизової оболонки кишок і спричинюють гастроентерити;

2. віруси, які не спричинюють місцевого ураження слизової оболонки кишок, а призводять до генералізованого процесу.

*Контактний шлях* зараження відбувається у разі безпосереднього контакту здорової тварини з хворою через шкіру, видимі слизові оболонки (в тому числі статевих органів) або при непрямому контакті через фактори навколишнього середовища (зокрема парентерально). Зараження через шкірний покрив відбувається у разі порушення його цілісності, навіть за мікроскопічних ушкодженнях.

*Статевим* шляхом у організм потрапляють віруси, які містяться у спермі або вагінальному слизу.

Група вірусів здатні потрапити у організм *парентеральним* шляхом: через контаміновані інструменти або препарати крові.

*Вертикальний* шлях – вірус потрапляє від батьків нащадкам, що здійснюється чотирма шляхами.

*Внутрішньоутробне* зараження плоду в утробі матері;

*Генетичне* передавання трапляється за інтеграційних інфекцій;

*Перинатальне* зараження виникає за проходження плоду через інфіковані родові шляхи

*Лактогенне* зараження – з молоком

Первинна репродукція вірусу. Низка вірусів, перед тим як поширитися у організмі, репродукуються на місці первинного проникнення, а надалі йде його міграція по організму трьома шляхами: гематогенним, лімфогенним і нейрогенним.

*Гематогенний* шлях інфікування є характерними серед вірусних захворювань. Вірусемія є звичайним симптомом за значної групи вірусних інфекцій. Вона розвивається під час інкубаційного періоду і зберігається впродовж перших днів хвороби але може й бути постійною. У гематологічне русло віруси потрапляють за допомогою лейкоцитів, що мігрують з первинного місця репродукції у капіляри, з лімфатичних судин, які обслуговують місце потраплення збудника і безпосередньо з судинного епітелію воріт інфекції. Зазвичай вірус у кровоносному руслі охоплює макрофаги і динамічно мігрує, але незначна група вірусів не пасивно дрейфує до основного місця локалізації. Вірусемія не згасає завдяки постійного потраплення вірусу у кров'яне русло. Багато вірусів фагоцитують макрофагами, і розносячи по всьому організму тим самим захищаючи від імунних факторів. Окрім макрофагів, віруси можуть зв'язуватися з іншими клітинними крові.

*Лімфогенний* шлях. З місця первинної локалізації віруси мігрують по організму по лімфатичних судинах. Інфіковані лімфатичні вузли можуть бути вторинним осередком інфекції.

*Нейрогенний* шлях – міграція вірусів або продуктів їх життєдіяльності можлива завдяки периферійних нервів.

Після проникнення у організм і міграції одним з вище наведених шляхів досягає відповідних тканин, де відбувається його основна репродукція. Здатність вірусу репродукуватися в певних типах клітин організму називається тропізмом. За цією властивістю віруси поділяються на п'ять основних груп:

1. нейротропні, які репродукуються у нервових клітинах ;
2. дерматропні, або епітеліотропні, які репродукуються у клітинах шкіри і слизових оболонок;
3. пневмотропні, що репродукуються у епітеліальних клітинах слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і легень;
4. політропні, які здатні репродукуватись у клітинах різних типів;
5. пантропні, що можуть репродукуватись у клітин будь якого типу.

Поняття тропізму є певною мірою умовним. Так безліч вірусів здатні вражати два типи клітин з можливістю репродукції.

Віруси поширюються по всьому організму, проте їхня репродукція відбувається лише у тих клітинах, в яких вони можуть реалізувати свою генетичну інформацію. В основі тропізму лежить чутливість певних клітин, а отже тканин і органів до вірусу, що в свою чергу зумовлено:

1. наявністю на плазмолемі специфічних рецепторів, які забезпечують адсорбцію та проникнення вірусу;
2. наявністю в клітині відповідних ферментів, потрібних для депротейнізації вірусу та синтезу й модифікацій вірусних компонентів.

Патогенність вірусу це генетична ознака, що зумовлена взаємодією генів. Проявом патогенності є вірулентність, яка залежить від властивостей клітинного апарату вірус-уражений організм. Відомим є і факт різниці у вірулентності штамів одного і того самого вірусу.

На вірулентність вірусу впливають багато чинників організму: генетична толерантність, вік, стать та вторинні інфекції.

Основним проявом вірулентності вірусу є деструкція чутливих клітин у тканинах-мішенях і виникнення внаслідок цього фізіологічних змін у організмі.

Наслідком значного ураження клітин вірусом є порушення існування макроорганізму, що проявляється розвитком загальних і специфічних клінічних ознак. Проміжок часу з моменту потрапляння вірусу у організм до появи перших клінічних ознак захворювання – інкубаційний період.



Тривалість його залежить від багатьох чинників, а саме вірулентності збудника та імунологічної реактивності організму.

#### Патогенез на клітинному рівні

Позаклітинний віріон біологічно інертний до того часу, поки не проникає у клітину і вірусний геном не почне функціонувати як самостійна генетична структура. Лише з цього моменту проявляється своєрідність взаємовідносин комплекс вірус – клітина. Вірусна інфекція – це сукупність процесів, які виникають за взаємодії клітини і вірусного геному.

Потрапляння вірусу у чутливі клітини не означає безумовну репродукцію остатнього.

### **ІМУННА РЕАКЦІЯ НА ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ**

У відповідь на постійну загрозу вторгнення інфекційних агентів, включаючи віруси, хребетні виробили складний набір оборонних заходів, що називаються в сукупності імунною системою. Під час первинної зустрічі з вірусом імунна система господаря розпізнає певні вірусні макромолекули (білки, вуглеводи), які називаються антигенами, як чужі, що викликають кілька видів реакцій для усунення вірусу та запобігання реінфекції. В-лімфоцити відповідають (гуморальна імунна відповідь) на антигенний подразник, виробляючи та секретуючи імуноглобуліни або антитіла. Т-лімфоцити реагують (клітинно-опосередкована імунна відповідь) секретуючи цитокіни, які регулюють імунну відповідь, координуючи діяльність різних типів клітин, включаючи вироблення антитіл В-лімфоцитами; Т-лімфоцити також мають прямі ефекторні функції, такі як цитотоксичні функції. В та Т-лімфоцити несуть високоспецифічні молекули рецепторів, які розпізнають дискретні ділянки на вірусних білках, відомі як антигенні детермінанти або епітопи.

Антиген-специфічні імунні реакції спільно з вродженими захисними механізмами знешкоджують багато вірусних інфекцій, перш ніж було завдано значної шкоди; це призводить до легкого перебігу захворювання або навіть субклінічного.

*Клітинні компоненти імунної системи.* Клітини імунної системи включають В і Т-лімфоцити, моноцити макрофаги, клітини дендритів та клітини природних кілерів (NK). Лімфоцити мають антигенспецифічні рецептори на своїх поверхнях, які є основою імунологічної специфічності. Будь-який даний Т або В лімфоцит має рецептори зі специфічністю для одного епітопу. Коли Т або В лімфоцити зв'язують антиген вони його презентують, тим самим сприяють діленню клітин, утворюючи розширений клон клітин (клональне розширення). В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини, які є кінцевими клітинами, що продукують і секретують антитіла. Т-лімфоцити виділяють розчинні фактори, відомі як лімфокіни або інтерлейкіни, що є представниками великого сімейства молекул, гормоноподібних, відомих загалом як цитокіни, ці молекули модулюють діяльність клітин, що беруть участь в імунній відповіді. Деякі Т і В клітини повертаються до довгоживучих малих лімфоцитів, відповідальних за імунологічну пам'ять. Тоді як антитіла та рецептори на В-клітинах розпізнають епітопи на чужорідних антигенах у своїй природній конформації, Т-клітинні рецептори розпізнають дрібні пептиди, що утворюються при розщепленні вірусних білків; вони роблять це лише тоді, коли чужорідні пептиди представлені їм у поєднанні з мембранними глікопротеїнами, відомими як основні білки комплексу гістосумісності.

Антиген-специфічні рецептори на поверхні В-лімфоцитів - це модифіковані молекули імуноглобуліну, що складаються з чотирьох поліпептидів: двох легких та двох важких ланцюгів, що називаються поверхневим імуноглобуліном.

Клітинну ланку імунітету характеризують вміст Т-лімфоцитів. Клітинна ланка є домінуючою за вірусних та бактеріальних інфекцій з внутрішньоклітинним перебуванням збудника.

Сучасні лабораторії імунологічних досліджень використовують дві принципово різні методики визначення вмісту різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Перша з них заснована на взаємодії мічених специфічних

моноклональних антитіл з відповідними *CD* маркерами лімфоцитів, друга – на взаємодії лімфоцитів з еритроцитами барана, внаслідок чого утворюються характерні структури, що отримали назву «розеток» (методика розеткоутворення).

Коротка характеристика основних субпопуляцій лімфоцитів по *CD*-маркерами

*T-лімфоцити* названі так через їх залежність від вилючкової залози для їх дозрівання з стовбурових клітин. Всередині вилучкової залози відбувається відбір клітин здатних розпізнавати чужорідні пептиди на поверхні клітин і нейтралізація тих *T*-клітин, які розпізнають лише соматичні задля недопущення розвитку аутоімунних захворюванням. Лише 1 або 2 % лімфоцитів, що синтезуються у тимусі, заселяють лімфоїдні тканини. *CD 3* загальні лімфоцити. Практично всі зрілі *T*-лімфоцити експресують на своїй поверхні *CD 3* маркерні молекули, тому і рівень є інтегральним (узагальнюючим) показником *T*-клітинної ланки імунітету.

*T*-клітини-помічники несуть поверхневий маркер, відомий як *CD 4*. Вони розпізнають вірусні пептиди як правило. *CD 4* лімфоцити. Молекули *CD 4* експресують на своїй поверхні *T*-лімфоцити, які отримали назву хелперів. Це головні регуляторні клітини імунної системи. Від діяльності *T*-хелперів залежить як напрямок розгортання імунної відповіді, так і його ефективність. *CD 4* антиген-презентуючих клітини.

Цитотоксичні *T*-лімфоцити несуть поверхневий маркер *CD 8* і володіють рецепторами *T*-клітин, які розпізнають вірусні пептиди, представлені на поверхні вірусних мічених клітин-мішеней.

Клітини лімфоцитів *CD 8* – ефекторні клітини імунної системи, які містять на своїй поверхні цитотоксичні *T*-лімфоцити. Саме цитотоксичні *T*-лімфоцити наносять кінцевий удар по мішенях імунної агресії (пухлинних і інфікованих клітинам). *CD 8* молекула виступає в ролі корецептора, стабілізуючи взаємодія рецепторів *T*-супресори.

*CD 16, CD 56 лімфоцити*. Це так звані природні кілери, також

здійснюють цитотоксичну вплив на інфіковані та пухлинні клітини, однак, на відміну від Т-супресорів, які не здійснюють специфічної імунної розпізнавання антигенів мішені. Природні кілери розпізнають скомпromетовані клітини за спрощеною схемою. Природні кілери самостійно працюють на ранніх етапах вірусної інфекції, на пізніх до протиінфекційного захисту долучаються цитотоксичні Т-лімфоцити супресори, що регламентують їх кількість. Природні клітини-кілери - це гетерогенна група великих *CD 16*, *CD 56* гранульованих лімфоцитів здатних вбивати інфіковані вірусом клітини.

*CD 22 лімфоцити.* Зрілі В-лімфоцити, які несекретують антитіл, експресуються маркерами *CD 22*, такий процес характеризує гуморальну ланку імунітету. В свою чергу плазматичні клітини, що є похідними В-лімфоцитів займаються безпосередньою продукцією імуноглобулінів. Дефекти гуморального імунітету, пов'язані власне з В-клітинами, зустрічаються дуже рідко.

*Моноцити,* завдяки їх рухливості та здатності наводити макрофаги та дендритні клітини, через їх ключові місця в різних тканинах (наприклад, альвеолярні макрофаги в легенях, клітини Купфера в печінці, дендритні клітини Лангерганса в шкірі), є важливими ініціаторами імунної відповіді проти вірусної інфекції. Вони залучаються відразу у відповідь організму:

- моноцити інфільтрують тканини і диференціюються, щоб перетворитися на макрофаги
- макрофаги часто стають переважаючою клітиною у вогнищі інфекції через 24 години після вірусної інфекції
- дендритні клітини виконують аферентні імунні функції на всіх поверхнях тіла та в ключових органах, таких як лімфатичні вузли, селезінка та печінка, де відбувається більшість фагоцитарних видалень сторонніх частинок.

Усі три типи клітин несуть на своїх поверхнях рецептори імуноглобуліну, що сприяє фагоцитозу імунних комплексів, тобто віріонів, покритих антитілом. Функціонуючи як антиген-презентуючі клітини, вони

здійснюють контрольний вплив на швидкість, величину та динаміку імунної відповіді. Надалі макрофаги дають експресію еферентній ланці імунної відповіді: цитокіни, що секретуються активованими Т-клітинами, приносять більше моноцитів у вогнище інфекції та активують їх, коли вони диференціюються на макрофаги. Активовані макрофаги мають інтенсивну хіміотактичну активність, фагоцитарну активність.

Природні клітини-вбивці не демонструють імунологічної специфічності для конкретних вірусних антигенів, що свідчить про відсутність імунної пам'яті. Т-кілери є важливим механізмом раннього захисту, оскільки їх активність значно посилюється протягом 1 або 2 днів після потрапляння вірусного антигена. Індукована вірусом активація НК-клітин опосередковується інтерферонами, діючи синергічно з IL-2, а самі НК-клітини виділяють кілька цитокінів, включаючи інтерферон.

Цитокіни – гормоноподібні білки з низькою молекулярною масою, які стимулюють або пригнічують проліферацію, диференціювання та / або дозрівання імунних клітин. Вони відрізняються від справжніх гормонів тим, що багато з них виробляються Т-лімфоцитами або моноцитами і служать для регулювання імунної відповіді, координуючи діяльність різних типів клітин. Таким чином, хоча цитокіни не є антигенспецифічними, їх продукція та дії часто керуються антигеном.

Цитокіни можуть діяти на клітину, яка їх продукувала або на клітини, що знаходяться в безпосередній близькості, особливо на інтерфейси клітин-клітин, де може відбуватися спрямоване виділення і дуже низькі концентрації, або вони можуть діяти на клітини при більш віддалені місця.

Гуморальну ланку імунітету характеризують рівні В-лімфоцитів у різні фази дозрівання, а також концентрація імуноглобулінів різних класів (*Ig M*, *Ig G*, *Ig E*, сироваткового і секреторного *Ig A*). Для належної оцінки гуморального ланки імунітету слід враховувати рівень Т-лімфоцитів, оскільки синтез антитіл є залежним процесом від тимус продукуючих імунних клітин.

Гуморальна ланка є домінуючою за бактеріальних інфекціях з позаклітинним перебуванням збудника, а також при протозойних хворобах і гельмінтозах.

Кінцевим результатом активації та дозрівання В-клітин є вироблення антитіл, які реагують конкретно з епітопом, визначеним спочатку їх рецепторами. Антитіла поділяються на чотири основні класи: два мономери, *Ig G* та *Ig E*, та два полімери, *Ig M* та *Ig A*. Всі імуноглобуліни певного класу мають схожу структуру, але вони сильно різняться в амінокислотних послідовностях, що визначає їх специфічність для даного антигенного детермінанта. Найпоширеніший імуноглобулін, виявлений у сироватці крові, *Ig G*.

*Імуноглобулін M (Ig M)* – це антитіла гострого періоду імунної відповіді, які при першому контакті з патогеном синтезуються плазматичними клітинами. *Ig M* має відразу 10 центрів зв'язування антигенів, що особливо актуально саме в гострий період інфекції, коли є необхідність у швидкому розпізнаванні і знищення великої кількості патогена. *Ig M* має найбільш сильну серед усіх імуноглобулінів здатність активувати комплемент, що забезпечує реалізацію комплемент-залежної цитотоксичності. У середньому, високі концентрації специфічних *Ig M* реєструються з 6-7 дня після інфікування, пізніше рівень його помітно знижується на тлі підвищення вмісту *Ig G*, тобто відбувається перебудова синтезу *Ig M* на *Ig G*.

Діагностичне значення високих рівнів специфічних *Ig M* свідчить за гострий перебіг інфекції, при якій має місце первинне інфікування.

Оскільки *Ig M* формується на початку імунної відповіді і згодом замінюється *Ig G*, специфічні антитіла класу *Ig M* є діагностикою недавньої (або хронічної) інфекції. Низький рівень *Ig M* може бути виявлений у плода, оскільки він розвиває імунологічну компетентність у другій половині вагітності.

Імуноглобулін *G (Ig G)* – це антитіла пізньої фази імунної відповіді, які починають синтезуватися після періоду домінування *Ig M*. У

властивостях *Ig G* враховані умови періодів регресу клінічних проявів і реконвалесценції запального процесу, протягом яких кількість патогена зменшується і першочерговим для лікування є якість розпізнавання антигену. У зв'язку з цим, *Ig G* є більш специфічним антитілом, ніж *Ig M*. З іншого боку, у властивостях *Ig G* враховані недоліки молекули *Ig M*, які, в зв'язку з великими розмірами, мають досить обмежену здатність проникати в тканини. Для успішної ерадикації патогена необхідне забезпечення надійного контролю периферичних тканин з боку імуноглобулінів на предмет наявності патогена. *Ig G*, які мають лише 2 центри зв'язування антигену і меншу молекулярну масу, мають кращу здатність проникати в периферичні тканини.

Високі рівні специфічних *Ig G* реєструються в періоди регресу клінічних проявів і реконвалесценції. Специфічні *Ig G* можуть продукуватися і циркулювати в сироватці крові протягом тривалого терміну після лікування, оскільки саме цей клас антитіл синтезується клітинами імунної пам'яті. Вибір *Ig G* для забезпечення імунної пам'яті є не випадковим, так як це одночасно і найбільш економні, і найбільш специфічні антитіла. Після перенесеної інфекції може забезпечуватися або стабільна концентрація специфічних *Ig G*, або мати місце поступове зниження їх титрів. Зростання титрів специфічних *Ig G* через тривалий термін після перенесеного захворювання свідчить не про підтримку імунної пам'яті, а про неповне одуження або набування хронічного перебігу, так як *Ig G* є антитілами вторинної імунної відповіді, який реалізується при контакті з уже знайомим антигеном. Таким чином, при повторному інфікуванні або загостренні хронічної інфекції фаза переважання *Ig M* відсутня, так як відразу ж синтезуються *Ig G*. Порушення такої закономірності може бути критерієм імунодефіциту.

Дефіцит *Ig G* найбільш часто проявляється у вигляді хронічних гнійних бронхітів, синуситів і отитів, пневмоній, які є резистентними до лікування антибіотиками, а також у вигляді гнійничкових захворювань

шкіри (пустульоз, фурункульоз, карбункули, абсцеси тощо) з хронічним або рецидивуючим перебігом .

Відомо, що популяція *Ig G* є неоднорідною. Клінічні прояви дефектів окремих субпопуляцій *Ig G*.

*Імуноглобулін А (Ig A)* – це імуноглобуліни слизових оболонок і шкіри, який виконує важливу роль в підтримці імунної пам'яті слизових і забезпеченні феномена імунної солідарності слизових оболонок. При дефіциті *Ig A* є висока сприйнятливість до інфекцій (особливо вірусної природи), вхідні ворота яких формуються на слизових оболонках.

*Імуноглобулін Е (Ig E)* – є антитілами другого рівня захисту слизових оболонок. Якщо патоген долає захисний бар'єр *Ig A*, він розпізнається *Ig E*, які продукуються в мигдалинах, лімфовузлах, солітарних і лімфатичних фолікулах, що призводить до дегрануляції огрядних клітин і розвитку запалення слизової оболонки. Іншими словами, механізм, пов'язаний з діяльністю *Ig E*, є альтернативою нейтралізує ефекту *Ig A*. Крім того, *Ig E* грають ключову роль в антипротозойним і протигельмінтний імунітет.

*Імуноглобулін D (Ig D)* – імуноглобуліни з невстановленою функцією.

Імуноглобуліни *D* і *E* – другорядні види імуноглобуліну, на які припадає менше 1% загального рівня імуноглобуліну.

*Імунологічна пам'ять*. Після впливу антигену та клональне збільшення кількості лімфоцитів виникає популяція клітин довгоживучої пам'яті, що зберігається нескінченно. Т-клітини пам'яті характеризуються особливими поверхневими маркерами та адгезією клітин, які пов'язані з різними шляхами рециркуляції. При повторному потрапленні того ж антигену навіть через багато років викликає швидку реакцію а ніж при первинному. Лімфоцити пам'яті Т і В можуть зберігатися роками, поки не буде повторної інфекції.

*Імунні реакції на вірусну інфекцію*. У основі протівірусної імунної відповіді виділяють щонайменше три стадії які сприяють ліквідації інфекції:

1 стадія – знищення заражених клітин;



2 стадія – вироблення інтерферонів;

3 стадія – нейтралізація віріона.

Незабаром після зараження деякі вірусні частинки фагоцитуються макрофагами, за винятком тих, що здатні паразитувати у макрофагах.

Синтез антитіл відбувається в основному в селезінці, лімфатичних вузлах, лімфоїдних тканинах, пов'язаних з кишечником, і лімфоїдних тканинах, асоційованих з бронхом. Селезінка та лімфатичні вузли отримують вірусні антигени через кров або лімфатику і синтезують антитіла, переважно до класу *Ig M*, на початку відповіді та підкласи *IgG* згодом. Однак підслизові лімфоїдні тканини дихальних та травних шляхів, такі як мигдалини та пейєрові пляшки, отримують антигени безпосередньо з епітеліальних клітин та виробляють антитіла переважно класу *Ig A*.

*Імунний цитоліз клітин, уражених вірусом.* Руйнування інфікованих клітин є важливою ознакою відновлення після вірусних інфекцій, і це є результатом будь-якого з чотирьох різних процесів, включаючи цитотоксичні Т-клітини, цитотоксичність, опосередковану комплементами антитіл, цитотоксичність, опосередковану антитілами, або НК-клітини. Оскільки деякі вірусні білки або пептиди, отримані з них, з'являються в плазматичній мембрані до того, як будуть вироблятися будь-які віріони, лізис клітини на цій стадії припиняє вірусну реплікацію до вивільнення значної кількості останніх.

Цитотоксичність, опосередкована комплементом антитіл, виявляється легко *in vitro* навіть при дуже низьких концентраціях антитіл.

Нейтралізація вірусної інфекції – це не просто питання покриття віріона антитілом, а навіть блокування приєднання до клітини-господаря. За винятком такої високої концентрації антитіла, що більшість або всі доступні антигенні ділянки на поверхні віріона насичені, нейтралізовані віріони все ще можуть приєднуватися до сприйнятливих клітин. У таких випадках нейтралізуючий блок виникає в якийсь момент після адсорбції та введення.

Лімфоцити та макрофаги зазвичай переважають у клітинній

інфільтрації вірусно-інфікованих тканин; на відміну від бактеріальних інфекцій, поліморфноядерних лейкоцитів зовсім не багато. Виснаження Т-клітин шляхом тимектомії новонароджених або лікування сироваткою антилімфоцитів збільшує сприйнятливість експериментальних тварин до більшості вірусних інфекцій.

При генералізованих захворюваннях, що характеризуються віремією, при якій віріони циркулюють вільно у крові, циркулюючі антитіла відіграють значну роль у відновленні організму.

Оскільки велика кількість взаємодіючих явищ сприяє одужанню від вірусної інфекції, механізм набутого імунітету до реінфекції тим самим вірусом виявляється набагато простішим. Перша лінія захисту - антитіло, яке, отримане при активному зараженні вірусом, який викликає системні інфекції, продовжує синтезуватися протягом багатьох років, забезпечуючи міцний захист від реінфекції. Ступінь набутого імунітету, як правило, добре корелює з титром антитіл у сироватці крові. Крім того, передача антитіла поодинці, шляхом штучної пасивної імунізації чи шляхом передачі материнських антитіл від матері до плоду чи новонародженого, забезпечує чудовий захист у випадку багатьох вірусних інфекцій. Таким чином, доцільно зробити висновок, що антитіло є найбільш впливовим фактором імунітету, набутого природним шляхом зараження або вакцинацією. Якщо захисні сили антитіл, що сприяють одужанню, знову відтворюються, основні відмінності з цього приводу полягають у тому, що доза інфікуючого вірусу знижується антитілом і що утворена пам'ять Т і В лімфоцитами генерує більш швидкий вторинну відповідь. Як правило, секреторна відповідь *Ig A* є короткотривалою порівняно із сироватковою реакцією *Ig G*. Відповідно, стійкість до реінфекції респіраторними вірусами та деякими ентеральними вірусами, як правило, має обмежену тривалість. Більше того, реінфекція в момент зменшення імунітету сприяє відбору мутантів і з'являються нові штами вірусів. Оскільки перехресний захист між антигенно вираженими штамами вірусу є мало, або його немає, повторні напади респіраторних інфекцій відбуваються протягом життя.

Імунна відповідь на перше зараження вірусом може мати домінуючий вплив на наступні імунні відповіді на антигенно-споріднені віруси, оскільки повторне потрапляння вірусу часто індукує відповідь, спрямовану головним чином проти антигенів вихідного вірусного штаму.

Існує безліч доказів ефективності антитіл у запобіганні інфекції. Наприклад, штучна пасивна імунізація (ін'єкція антитіл) тимчасово захищає від зараження. Крім того, природна пасивна імунізація, тобто передача материнського антитіла від матері до плоду чи новонародженого, захищає новонародженого протягом перших кількох місяців життя від більшості інфекцій, які пережила мати.

Природний пасивний імунітет важливий з двох основних причин: по-перше він має важливе значення для захисту молодняка протягом перших тижнів або місяців життя від безлічі мікроорганізмів, у тому числі вірусів, які присутні у оточуючому середовищі, і по-друге антитіло, похідне від матері, перешкоджає активній імунізації новонародженого, і тому їх слід враховувати при розробці графіків вакцинації.

Материнські антитіла можуть передаватися в яєчному жовтку птахів, через плаценту у приматів або через молозиво та молоко інших ссавців. Різні види ссавців значно відрізняються за шляхом передачі материнських антитіл, залежно від структури плаценти виду. У людей гемохоріальний тип плаценти через який передається близько 75 % материнських антитіл, синдесмохоріальний тип притаманний ВРХ і ДРХ не передбачає трансплацентарну передачу антитіл, а у м'ясоїдних гемоендотеліохоріальний тип плаценти, що забезпечує передачу материнських антитіл на рівні від 5 до 25 %. Материнські антитіла, що передаються нащадкам у більшості це імуноглобуліни *G*. Хоча рівні *Ig A*, що передаються молозивом у кишечник новонародженої тварини, значно нижчі, ніж рівень *Ig G*, все одно це допомагає захистити новонародженого від вірусних кишкових захворювань, проти яких самка має імунітет. Крім того, є дані про те, що після зниження транслокації імуноглобуліни, присутні у звичайному молоці, головним чином, *Ig A*, але також *Ig G* та

*Ig M*, можуть продовжувати надавати певний захисний імунітет проти кишкових інфекцій. Часто новонароджений стикається з вірусами, хоча він ще частково захищений. За цих обставин вірус розмножується, але лише в обмеженій мірі, стимулюючи імунну відповідь, не викликаючи значних захворювань. Таким чином, новонароджене набуває активного імунітету, частково захищеного материнським імунітетом.

Збій або часткова недостатність передачі материнських антитіл є найпоширенішим захворюванням на імунодефіцит домашніх тварин.

Біологічними причинами цього є:

- передчасне народження слабких тварин,
- затримка першого висмоктання,
- загибель самки,
- низька продукція молозива самкою,
- низький рівень антитіл у сироватці матері та таким чином, в молозиві,
- поганий материнський інстинкт, особливо ті, що уперше народили,
- передчасна лактація,
- занадто багато у виводку і значна кількість слабких.

З них найважливішими чинниками є кількість наявного молозива та затримка між народженням та першою дачею молозива. Важливою стратегією у ветеринарній медичній є материнська імунізація для майбутнього захисту новонароджених тварин.

#### *Контрольні запитання*

- 1. Фактор, що впливають на патогенез вірусних інфекцій ?*
- 2. Що таке тропізм ?*
- 3. Вірусні інфекції на рівні організму ?*
- 4. Механізм персистенції вірусів ?*
- 5. Шляхи поширення вірусів у організмі ?*

## РОЗДІЛ 8

### СТАБІЛЬНІСТЬ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЙНОСТІ

Віруси більш чутливі, ніж бактерії чи гриби до інактивації фізичними та хімічними агентами, але є важливі винятки. Знання специфічної вірусної чутливості до умов навколишнього середовища є важливим для забезпечення збереження інфекційності вірусів як еталонних реагентів та в клінічних зразках, зібраних для діагностики, а також для їх вимушеної інактивації для таких практичних цілей, як стерилізація, дезінфекція та виробництво інактивованих вакцин.

#### 8.1. ВПЛИВ ФІЗИЧНИХ ТА ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ

**Температура.** Основний стан навколишнього середовища, який може негативно вплинути на зараженість вірусами – це температура. Поверхневі білки денатуруються протягом декількох хвилин при температурі 55-60 °С, внаслідок чого віріон більше не здатний до нормального клітинного проникнення. При температурі навколишнього середовища швидкість занепаду інфекційності повільніша, але значна, особливо влітку або в тропіках. Для збереження патогенності вірусні препарати (вакцини) повинні зберігатися при низькій температурі, від 4 °С не більше 70-ти годин, а для тривалого зберігання потрібні значно нижчі температури (-10 – -20 °С).

В лабораторії часто потрібно зберігати запаси вірусів роками. Це досягається одним із двох способів:

1. швидке заморожування невеликих доз вірусу, суспензованого в середовищі, що містить захисний білок та/або диметилсульфоксид, з подальшим зберіганням при -70° або -196 °С;

2. ліофілізацією, тобто зневодненням замороженого вірусу суспензію у вакуумі з подальшим зберіганням отриманого порошку при 4 °С або 20 °С. Заморожувальна сушка (ліофілізацією), значно збільшує життєздатність навіть при температурі навколишнього середовища і використовується при виробництві ослаблених вірусних вакцин. Винятком з цього є пріони, які стабільні практично за будь-яких умов навколишнього

середовища, витримуючи кип'ятіння, заморожування, багато фізичних та хімічних образ і навіть великі дози опромінення.

**Іонне середовище та рН.** В цілому віруси найкраще зберігаються в ізотонічному середовищі при фізіологічному рН, проте деякі переносять широкий іонний та рН-діапазон. Наприклад, тоді як більшість вірусів, інактивуються при рН 5-6, ротавіруси та багато пікорнавірусів переживають кислий рН шлунка.

**Ліпідні розчинники та миючі засоби.** Оскільки більшість патогенних для людини і тварини вірусів є складними (оболонковими), тобто мають ліпопротеїнову оболонку (суперкапсид), яка містить ліпіди, пронизана вірус специфічними білками, їх легко знищити ліпідними розчинниками, такими як ефір, хлороформ, або миючими засобами, такими як дезоксихолат натрію. Таких хімічних речовин слід уникати в лабораторних маніпуляціях, пов'язаних із підтримкою життєздатності вірусів. Однак миючі засоби зазвичай використовують вірусологи для солюбілізації вірусних оболонок і для вивільнення білків з метою використання останніх, виготовленні вакцини або для хімічного аналізу.

## **8.2. ПРОТИВІРУСНІ БІОПРЕПАРАТИ**

### **8.2.1. ПРОФІЛАКТИЧНІ**

**Вакцини** – це засоби активної імунопрофілактики заразних хвороб, основу яких складають проективні антигени живого чи вбитого збудника або окремі антигенні субстанції. Основними показниками якості профілактичних препаратів є – стерильність і чистота, нешкідливість, допустимий ступінь реактогенності, антигенна активність і імуногенність, епізоотична ефективність.

На сучасному етапі вакцини розподіляють на чотири покоління:

перше покоління – *корпускулярні вакцини*;

друге покоління – *хімічні вакцини*;

третє покоління – *рекомбінантні вакцини*

четверте покоління – *синтетичні пептидні вакцини (ДНК-вакцини)*.

**1. Корпускулярні вакцини.** До першого покоління вакцин належать живі атенуйовані та інактивовані вбиті вакцини. В залежності від кількості антигенів збудників чи серотипів збудника розрізняють моно- та полівалентні вакцини наприклад Мультикан-8 полівалентна вакцина в якій зібрані антигени збудників чуми м'ясоїдних, інфекційного гепатиту, парво-, та корона вірусного ентериту, сказу. Хоча можлива полівалентна вакцина проти одного захворювання, але різних серологічних типів збудника. Полівалентними вакцинами є біопрепарати Вангард, Дурамун, Дефенсор, Мультифел, Полівак, Хіпрабовіс, Еурікан, Гаксадог, в основному закордонного виробництва.

*Живі атенуйовані вакцини.* Вони виготовляються із слабовірулентних штамів бактерій, які не здатні викликати захворювання у тварин, але вони розмножуючись в організмі тварин спричинюють доброякісний перебіг інфекційного процесу і викликає розвиток гуморального та клітинного імунітету.

Атенуації штамів можна досягти відбором спонтанних природних мутантів, впливом фізичних (різні температури, ультрафіолет, радіація) та хімічних факторів (жовчні кислоти). Можна отримати атенуйовані штами шляхом багаторазових пасажів через організм тварин, які не чутливі до даного збудника наприклад вірус класичної чуми свиней через організм кролика. Тому вакцини інколи отримують спеціальну назву наприклад, жива лапінізована вірус вакцина проти КЧС із штаму К в даному випадку слово лапінізована означає, що вакцинний штам було ослаблено багаторазовими пасажами через організм кроликів. Бувають вакцини капрінзовані – через організм кіз, авінізовані – через організм птахів. Деякі вакцинні штами характеризуються зворотністю атенуації і можливістю відновлювати вірулентність наприклад вакцинні штами вірусу ящуру і тому використання таких біопрепаратів може становити загрозу спалаху інфекційного захворювання і від таких вакцинацій у сучасній епізоотології відмовилися. У більшості випадків живі вакцини є ліофілізованими. Ліофілізація – це висушування в умовах глибокого

вакууму з попереднім заморожуванням препарату. Ліофілізація збільшує термін придатності біопрепарату та підвищує концентрацію активної речовини. Температурним оптимумом зберігання живих вакцин є + 2... + 8° С. Живі вакцини більш імуногенніші ніж вбиті, але мають ряд недоліків: можливе захворювання після щеплення, тиждень після використання не можна застосовувати антибіотики. До атенуйованих вакцин належать наприклад: вакцина проти міксоматозу кролів із штаму В-82, вірус-вакцина ВДНКІ проти хвороби Ауескі, вакцина проти КЧС із штаму «К» та «АВС».

*Інактивовані вбиті вакцини.* Ці біологічні препарати готують із цілих вірулентних мікроорганізмів, що вбиті фізичним чи хімічним методами. Інактивовані вакцини виготовляють із вірусної чи бактеріальної біомаси, яка вирощена на поживних середовищах, культурах клітин чи курячих ембріонах та інактивована гамма опроміненням, ультрафіолетом, формальдегідом, глутаровим альдегідом, бета- пропіонлактоном, кристал-віолетом, азиридином, хлороформом чи дією інших хімічних та фізичних факторів. Контролюють інактивовані вакцини на стерильність, нешкідливість, повноту інактивації, імуногенність. Субдиничні або спліт-вакцини (від. англ. *split*- розщеплення) – це препарати, які виготовлені із розщеплених детергентами (поверхнево активними речовинами) живих збудників інфекційних хвороб.

Інактивовані вакцини відносно нешкідливі для тварин, але їх імуногенність у порівнянні з живими вакцинами значно нижча, тому їх вводять в організм тварин у більших дозах з інтервалом 7-14 днів. З метою підвищення імуногенності вбитих вакцин до них додають ад'юванти.

*Ад'ювант* (від. франц. *adjuvans* – доповнювач, той, що сприяє, допомагає ) – речовина, яка неспецифічно посилює імунну відповідь на антигени. Ад'юванти за походженням розподіляють на групи:

- 1) масляні (олійні жири, жири тваринного походження, синтетичні масляні) наприклад персикова олія, вазелінове масло, ланолін;
- 2) мінеральні (колоїдні сполуки, кристалоїди) міцели, полісахариди;
- 3) рослинні сполуки наприклад сапоніни мильнянки лікарської;



- 4) мікробного походження (ліпополісахариди, білки);
- 5) цитокіни та пептиди з властивостями цитокінів (цитокіни, лімфокіни, інтерлейкіни);
- 6) синтетичні речовини (полінуклеотиди, полікатіони) наприклад – мурамілпептид, ліпопептид, гідроокис алюмінію, солі золота та срібла;
- 7) препарати тимусного походження (Т-активін, тималін, тимоптин);
- 8) препарати кістково-мозкового походження (мієлопептиди);
- 9) штучні ад'ювантні системи (ліпосоми, мікрокапсули);
- 10) природні біополімери (хітозан).

В якості ад'ювантів-сорбентів використовують: гель гідроксиду алюмінію, фосфат алюмінію, двоокис кремнію, частинки латексу, акрилату, бентоніту, декстрину.

Розрізняють два способи дії ад'ювантів. Дія одних з них спрямована на зміну властивостей антигену, а інших – на стимуляцію функції імунної системи організму. Вплив ад'ювантів на властивості антигену стосується змін його структури, полімерності, розчинності, молекулярної маси та інших фізико-хімічних параметрів.

Ад'юванти, залежно від їх властивостей, стимулюють гуморальний імунітет або пригнічують клітинний імунітет. Наприклад, повний ад'ювант Фрейнда (вазелинове масло, емульгатор ланолін та витяжка з вбитих культур мікобактерій туберкульозу) переважно перешкоджає розвитку клітинного імунітету, а неповний ад'ювант Фрейнда (вазелинове масло, емульгатор ланолін) і мінеральні сорбенти стимулює меншою мірою клітинний імунітет, а більшою сприяє гуморальному. Інколи можливі поєднання двох ад'ювантів у одному препараті. Повний ад'ювант Фрейнда (запропоновано в 1937 році) є таким прикладом, він містить два види стимулюючих речовин: масло і фільтрат вбитої культури мікобактерій. Через високу токсичність повний ад'ювант Фрейнда майже не використовується. При застосуванні масляних ад'ювантів створюють емульсії типу «масло у воді» та «вода-масло-вода». В якості речовин-емульгаторів використовують спан, твін, арлацель. Основний механізм дії

ад'ювантів – це створення «депо» антигену, сповільнення його розсмоктування, поява запальної реакції, посилення реакції з боку лімфатичних вузлів, посилення синтезу білків, активація системи комплементу, презентація антигену Т-клітинами, стимуляція утворення цитокінів.

**2. Хімічні вакцини.** Ці біологічні препарати складаються з антигенів, отриманих різними способами, переважно хімічними методами. Як правило, хімічні вакцини не є гомогенними, містять домішки окремих органічних сполук або комплексів, що складаються з окремих білків, полісахаридів, ліпідів.

Головний принцип у отриманні хімічних вакцин полягає у виділенні проєктивних антигенів, очистці їх від баластних речовин. Хімічні вакцини мають невисоку реактогенність, можуть вводитись у високих дозах та багаторазово. Хімічні вакцини, особливо сухі, стійкі до факторів зовнішнього середовища, добре стандартизуються і можуть використовуватися в асоціаціях одночасно проти декількох інфекційних захворювань.

**3. Рекомбінантні вакцини.** Ці біологічні препарати відносяться до третього покоління вакцин, які виникли в еру генної інженерії та біотехнології два-три десятиліття тому. Основні принципи отримання таких вакцин включають в себе основні етапи біотехнології: клонування генів, які забезпечують синтез необхідних антигенів, введення цих генів у вектор (плазмід), введення вектора у клітину продуцент (бактерії, дріжджові грибки) та культивування їх *in vitro* з наступним очищення отриманого антигену. Іншим шляхом отримання таких вакцин є застосування клітин продуцентів як вакцин. Різновидами рекомбінантних вакцин є: делеційні, прокапсидні, векторна, генно-інженерна вакцина.

*Векторні вакцини* – це біопрепарати, які являють собою антигени, що експресійовані у різних векторних системах. Прикладами таких вакцин є вакцина проти сказу, хвороби Ньюкасла. В Україні запропонована рекомбінантна вакцина Броварабіс-V-RG- вакцина для пероральної

імунізації м'ясоїдних тварин виробництва ТОВ «Укрветпромстач», м. Бровари, рекомбінантна вакцина проти бешихи.

*Делеційні (маркерні)* – це вакцини, які виготовлені із мутантного збудника інфекційного захворювання з геному якого видалені гени, що кодують несуттєві антигени або епітопи. Прикладом такої вакцини є – жива вакцина проти хвороби Ауєскі із сконструйованого делеційного мутанта вірусу, у якого вилучено один із глікопротеїнів (вакцина розроблена в 1987 році).

*Прокапсидні вакцини* – це пусті вірусні вібріони, які отримують шляхом самозбирання структурних білків, експресійовані у різних векторних системах. Прикладами таких вакцин є вакцина проти гепатиту А людини та парвовірозів тварин. Практичне застосування таких біопрепаратів поки, що стримується різними нормативними документами про заборону широкого використання генно-інженерних продуктів і вони перебувають на стадії розробки та випробування.

**4. Синтетичні пептидні вакцини (ДНК-вакцини).** Це вакцини, антигени яких являють собою штучносинтезовані пептиди, що мають антигенну активність, яка відповідає активності детермінантам проєктивного антигену збудника. Розроблені експериментальні вакцини такого типу проти ящуру, кліщового енцефаліту. Різновидами синтетичних пептидних вакцин є антиідіотипічні та ДНК-вакцини.

*Антиідіотипічні вакцини* – це біологічні препарати, антигени яких є антитілами до ідіотипної структури антитіл специфічної до антигенної детермінанти збудника.

*ДНК-вакцини* – це біологічні препарати, які являють собою ДНК плазмід, які кодують проєктивні антигени збудників інфекційних захворювань. Останні біопрепарати теж не використовуються практично і перебувають на стадії розробки та випробування. Розробляють також рослинні вакцини («їстівні вакцини»), мукозальні вакцини.

### 8.2.2. ДІАГНОСТИЧНІ

*Набори діагностикумів для постановки серологічних реакцій* – вони включають в себе антигени для серологічних реакцій РА, РП, РЗК, РГА, РЗГА, РДП, ІФА, РІФ, а також діагностичні сироватки: аглютинаційні, преципітувальні, флуоресціюючі, гемолізуючі, комплементзв'язуючі. Інколи в якості додаткових компонентів до наборів включають комплемент, сенсibilізовані еритроцити, полістирольні пластини з адсорбованим антигеном, сироватки мічені флюоро-хромом. Їх виробляють на біологічних фабриках і використовують з метою діагностики серологічної діагностики інфекційних хвороб.

*Антигени* – це чужерідні для організму високомолекулярні органічні речовини, які здатні при парентеральному введенні викликати синтез антитіл. Біологічна промисловість виробляє стандартизовані антигени для постановки реакції аглютинації, реакції преципітації, реакції мікроаглютинації, реакції зв'язування комплементу. Ящурний, лейкозний антигени за допомогою яких можна виявити у сироватці крові відповідні антигенам антитіла.

*Діагностичні сироватки* – це сироватки, які виготовляють на біофабриках і використовують з метою діагностики багатьох вірусних захворювань і також з метою типізації збудників. Виробництво діагностичних сироваток схоже на виробництво лікувальних гіперімунних сироваток. Основні критерії, які контролюють при виробництві – це стерильність, висока специфічність, правильний підбір реципієнта (кролі, мурчаки, півні, коні, осли). Біопромисловість випускає діагностичні сироватки з метою виявлення антигенів: інфекційного ринатрахеїту, парагрипу-3, інфекційної анемії коней, ринопневмонії, грипу.

### 8.2.3. ЛІКУВАЛЬНІ

*Лікувально-профілактичні сироватки.* До цього виду біопрепаратів відносять: гіперімунні сироватки, гаммаглобуліна, специфічні та

неспецифічні сироватки, сироватки реконвалесцентів, моноклональні антитіла, асцитні рідини.

Сироватка крові (від. лат. *serum* – рідина, сироватка) – це рідка частина крові, яка отримана шляхом відстоювання у теплому місці без додавання антикоагулянту і позбавлена формених елементів та фібрину.

Лікувально-профілактичні сироватки поділяють на противірусні, антибактеріальні, антитоксичні (проти ботулізму, правця), протиотрутні (змії, павуки). Використовують сироватки з метою серопротекції та серотерапії. Сироватки вводять підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно та у середину лімфатичних вузлів. Після введення сироваток імунітет настає через кілька годин і зберігається протягом 2-3 тижнів. Багаторазове використання сироваток може призвести до анафілактичного шоку і загибелі тварини.

*Гіперімунні сироватки* – це сироватки крові, які отримують від тварин-продуцентів шляхом гіперімунізації на біологічних фабриках та використовують з метою профілактики та лікування інфекційних хвороб тварин.

*Гіперімунізація* – це метод парентерального введення тваринам наростаючих доз антигенів з метою отримання найвищої імунної реакції організму і як наслідок – максимальне збільшення в крові тварин титру специфічних антитіл з метою забезпечення максимального профілактичного, діагностичного та лікувального ефекту.

Вперше, звернули увагу на здатність сироватки крові тварин імунізованих правцевим токсином нейтралізувати його, два дослідника – Сібасабуро Кітазато (1890) та Еміль Ру (1893). Обидва вчені належали до наукових шкіл-антагоністів відповідно Роберта Коха та Луї Пастера.

Гіперімунні сироватки виготовляють на біологічних фабриках і технологія їх виробництва включає наступні етапи: підбір тварини-продуцента, виготовлення та очищення антигену і посилення його імуногенності ад'ювантами та введення антигену у наростаючому титрі тварині-продуценту протягом 1-2 місяців, отримання сироватки крові,

фільтрація її через бактеріальні фільтри, консервування стабілізація та фасування в ампули чи флакони. Слід пам'ятати, що надмірне введення високих доз антигену в організм тварини-продуцента може призвести до «імуногенного паралічу» або стану за якого організм стає ареакивним до будь-якої більшої дози антигену .

Тварини продуценти за своє життя на біофабриці можуть загинути після першої гіперімуназації внаслідок знекровлення або використовуватися 5-8 виробничих циклів по завершенню яких тварину забивають та утилізують. Використовувати таких тварин в харчових цілях суворо заборонено.

В умовах господарства, інколи можна виготовити та використати аналог гіперімуноної сироватки зробленої на біологічній фабриці – *сироватку реконвалесцентів*. *Реконвалесценція* – це період одужання після перенесеної інфекційної хвороби. *Сироватки реконвалесцентів* – це імунні сироватки, які отримані із крові здорових тварин, що переохворіли на певне інфекційне захворювання та мають в крові специфічні антитіла у високих титрах. Їх застосовують внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, аерозольно.

На сучасному етапі розвитку епізоотології ветеринарна практика озброєна великою кількістю гіперімуних препаратів. Сироватки можуть бути моно- та полівалентні. Наприклад, гіперімуна сироватки проти сказу – антирабічна та відповідно препарат Гіскан-5 – це комплекс гіперімуних сироваток проти чуми м'ясоїдних, парво- та корона вірусного ентериту та аденовірусної інфекції. З метою лікування та профілактики сироватки використовують проти багатьох інфекційних захворювань.

*Гамаглобуліни*. За допомогою електрофорезу вчені навчилися розділяти сироватки крові на окремі їх складові або білки різних фракцій  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Фракція гамма-глобулінів була пов'язана з імунними білками різних класів наприклад *Ig G*, *Ig M*, *Ig E*, *Ig D*, *Ig A*. Ці очищенні імунні білки називають гамаглобуліни і використовують з метою профілактики та лікування деяких інфекційних хвороб. Наприклад, сказ, хвороба Ауескі.

Звідси, біопрепарати мають назву: антирабічний гамаглобулін тощо. Крім електрофорезу імуноглобуліни отримують ще методами висолювання, преципітації, а також хроматографічним та спиртово-хлороформним методами.

*Моноклональні антитіла.* З удосконаленням методів промислового виробництва вченим вдалося не тільки виділити фракцію гаммаглобулінів, а й отримувати імуноглобуліни певних класів *Ig M*, *Ig E*. Використовують моноклональні антитіла з метою діагностики, профілактики та лікування інфекційних хвороб. Виробництво моноклональних антитіл надзвичайно складне і тому вартість таких препаратів дуже висока і практично в Україні вони використовуються рідко або не використовують зовсім.

*Інтерферони.* У 1957 році вчені Айзекс та Ліндеман встановили, що при вірусних інфекціях у клітинах утворюється особлива речовина – інтерферон. Розрізняють три групи інтерферонів:  $\alpha$ -інтерферон – утворюється в В-лімфоцитах;

$\beta$ -інтерферон – утворюється в епітеліальних клітинах та фібробластах;

$\gamma$ -інтерферон – синтезується в Т- та В-лімфоцитах за участі клітин макрофагів. Також розрізняють 12 підвидів  $\alpha$ -інтерферонів, 3-4 підвиду  $\beta$ -інтерферону та 2-3 підвиду  $\gamma$ -інтерферону. Інтерферони володіють противірусною, протипухлинною та імунорегулюючою дією. За хімічною будовою інтерферони є глікопротеїдами з молекулярною масою 20000-30000 м.о., а специфічна активність їх складає  $10^9$  ОД на 1 мг речовини. Механізм дії інтерферонів – інгібування специфічного вірусного ферменту протеїнкінази і зупинка збирання віріонів вірусу на стадії трансляції, тобто на початку синтезу вірусних білків, а також інтерферони розпізнають та пригнічують вірусні РНК серед інших клітинних РНК.

Біопромисловість виробляє препарати інтерферону: кінорон для собак, який являє собою суміш субтипів лейкоцитарного інтерферону собак, Сліні – свинячий лейкоцитарний інтерферон з не інактивованим індуктором, ролейкін.

В практиці ветеринарної медицини частіше використовують з метою лікування та профілактики вірусних хвороб *індуктори ендogenous інтерферону* – це похідні акридин оцтової кислоти. Наприклад це такі препарати як: камедон, фоспреніл, циклоферон, анандин. Вони називаються ще сеперіндуктори інтерферону та ефективні проти ДНК- та РНК вмістних вірусів. Введення таких препаратів до організму підвищує вміст інтерферонів інколи в 1000 разів та генерує утворення противірусних білків, які притаманні певному виду тварин. Єдиний мінус використання цих індукторів інтерферонів це висока собівартість курсу лікування навіть для дрібних тварин не кажучи вже про корів та коней. Тому широке використання таких препаратів обмежується лікуванням цінних тварин (породистих собак, котів та інших непродуктивних тварин-супутників).

#### *Контрольні запитання*

- 1. Лапінізована вакцина ?*
- 2. Авінізована вакцина ?*
- 3. Капринізована вакцина ?*
- 4. Гіперімунні сироватки ?*
- 5 Вакцини розподіляються ?*



## РОЗДІЛ 9

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІРУСНИХ ХВОРОБ ТВАРИН

Діагностика має надзвичайно важливе значення в системі заходів боротьби з вірусними хворобами тварин. Швидко і правильно поставлений діагноз забезпечує успіх ліквідації спалахів захворювання, оскільки дає змогу чітко уявити конкретну епізоотичну ситуацію та своєчасно вжити цілеспрямованих заходів щодо оздоровлення поголів'я тварин із найменшими втратами. І навпаки, помилковий діагноз або затримка з його постановкою може призвести до поширення інфекції, ускладнить заходи щодо її ліквідації та спричинить значні економічні збитки.

Постановка діагнозу на вірусні хвороби тварин складається з двох етапів:

- клініко-епізоотологічна діагностика;
- лабораторна діагностика.

Клініко-епізоотологічна діагностика проводиться безпосередньо в господарстві або лабораторії на основі аналізу клінічних симптомів хвороби, патологоанатомічних змін органів і тканин та епізоотологічних даних (відомості про види і вікові групи захворілих тварин, швидкість і широту поширення інфекції, захворюваність і летальність тощо).

Аналіз усіх цих даних дає змогу поставити лише попередній діагноз, оскільки при багатьох вірусних хворобах вони можуть бути подібними. Крім того, трапляються випадки атипичних і латентних форм перебігу захворювання, а також асоційованих (змішаних) інфекцій, які спричинюються кількома збудниками одночасно.

Вирішальне значення в постановці остаточного діагнозу належить лабораторній діагностиці. Навіть при такій хворобі, як ящур, коли клініко-епізоотологічний діагноз ставиться, як правило, точно, обов'язково треба проводити лабораторні дослідження з метою встановлення типу і підтипу збудника, що необхідно для застосування відповідної вакцини. Лабораторна діагностика проводиться в спеціалізованій лабораторії

ветеринарної медицини на основі дослідження патологічного матеріалу від хворих і загиблих тварин. Враховуючи попередній діагноз, складають схему лабораторного дослідження патологічного матеріалу.

Сучасна вірусологія має широкий вибір різноманітних методів виявлення, культивування та ідентифікації вірусів, що дало змогу розшифрувати етіологію вірусних інфекцій тварин і людини. Проте не всі методи науково-дослідної роботи знайшли застосування в діагностичній практиці. Лабораторна діагностика може ґрунтуватися на таких із них, які не потребують унікального обладнання, регулярно відтворювані, забезпечені доступними реагентами і дають змогу оперативно дослідити велику кількість проб.

Лабораторна діагностика вірусних хвороб тварин складається з:

- 1) експрес-методів;
- 2) вірусологічних методів;
- 3) методів серологічної (ретроспективної) діагностики.

Вибір конкретного методу вирішується в кожному окремому випадку залежно від характеру захворювання, підозрюваного збудника і можливостей лабораторії.

1. Експрес-методи базуються на швидкому виявленні вірусу або його компонентів безпосередньо в патологічному матеріалі. До цієї групи належать такі методи:

- а) виявлення віріонів вірусів методами світлової (вірусоскопія), електронної та імуоелектронної мікроскопії;
- б) виявлення внутрішньоклітинних тілець-включень вірусів;
- в) виявлення вірусних антигенів у серологічних реакціях: РІФ, ІФА, РІА, РЗК, РДП, РРІД, ЗІЕФ, РГА і РЗГА, РНГА, РЗНГА, РАЛ;
- г) виявлення вірусних нуклеїнових кислот методом молекулярної гібридизації та в полімеразній ланцюговій реакції.

Експрес-методи дають змогу відносно швидко (не більше 2 – 3 діб) виявити та ідентифікувати вірус у дослідному матеріалі. Проте вони не завжди достовірні й тому потребують підтвердження іншими методами.

2. Вірусологічні методи ґрунтуються на виділенні вірусу з патологічного матеріалу шляхом зараження чутливих біологічних об'єктів і його наступній ідентифікації в серологічних реакціях. Для виділення вірусу використовують лабораторних тварин, курячі ембріони і культури клітин. При виборі біологічних систем враховують дані клініко-епізоотологічного діагнозу і вид тварини, від якої взято патологічний матеріал. Сукупність цих даних дає змогу вибрати потрібну лабораторну модель і метод її зараження. В окремих випадках ставлять біопробу (або імунологічну пробу) на природно сприйнятливих тваринах.

Досить часто трапляються випадки, коли при первинному зараженні дослідним матеріалом лабораторні об'єкти не реагують на вірус. Це зовсім не означає, що збудника немає. Відсутність реакції на зараження за наявності вірусу в патологічному матеріалі можна пояснити двома причинами:

1. недостатньою адаптацією вірусу до біологічної системи;
2. низькою концентрацією вірусу в патологічному матеріалі.

В такому разі перший пасаж вважають «сліпим». Від інфікованих біологічних об'єктів беруть відповідний вірусомісний матеріал і заражають ним нову партію лабораторних тварин, курячих ембріонів або культур клітин, тобто проводять другий пасаж. Якщо і в другому пасажі не виявиться реакція на вірус, його також вважають «сліпим» і проводять третій пасаж. З кожним пасажем вірус адаптується до біологічних систем, концентрація його збільшується, і він виявляє свою інфекційну дію. Зазвичай для ізоляції вірусу з патологічного матеріалу потрібно провести не менш як 3 – 4 «сліпих» пасажів.

Наступним етапом вірусологічного дослідження є ідентифікація виділеного вірусу в серологічних реакціях: РН, РІФ, ІФА, РІА, РЗК, РЗГА, РНГА, РЗНГА, РЗГАд, РДП, ЗІЕФ. Окрім того, вірус ідентифікують методом ЕМ та ІЕМ.

Вірусологічні методи в лабораторній діагностиці вірусних хвороб є найдостовірнішими, тому що їхня мета – ізоляція збудника з патологічного

матеріалу і наступна його ідентифікація. Проте вони потребують багато часу, особливо в разі проведення «сліпих» пасажів.

3. Методи серологічної (ретроспективної) діагностики. Незалежно від результатів ізоляції вірусу з патологічного матеріалу і його ідентифікації, проводять дослідження парних проб сироваток крові на наявність специфічних антитіл. З цією метою від тварини беруть кров двічі, з інтервалом 2 – 3 тижні, на початку і наприкінці хвороби. Зростання титру антитіл у другій пробі сироватки в чотири рази і більше свідчить про перенесену інфекцію.

Для постановки діагнозу проведення одноразового серологічного дослідження недостатньо, оскільки позитивний результат не має діагностичної цінності, навіть якщо титр антитіл високий (за винятком ситуації, коли на певній території з'являється зовсім новий вірус). Наявність сироваткових антитіл може бути наслідком раніше перенесеної хвороби, безсимптомної інфекції або вакцинації. Сироватки крові новонароджених і молодих тварин нерідко містять антитіла колострального походження. Позитивний результат одноразового серологічного дослідження свідчить про контакт тварини з вірусом, однак не визначає, коли саме він відбувся. Серологічні дослідження мають діагностичну цінність тоді, коли вони виявляють зростання титру антитіл.

Для дослідження сироваток крові використовують різні серологічні реакції: РН, РЗГА, РНГА, РАЛ, РНГАд, РЗК, РРГ, РДП, РРІД, ЗІЕФ, РНІФ, РІА, ІФА (в модифікації ELISA).

Недоліком методів серологічної діагностики є їхня ретроспективність, тому що до моменту постановки діагнозу тварини перебувають на стадії видужування.

### **ВІРУСОСКОПІЯ**

Вірусоскопію використовують для індикації у патологічному матеріалі віріонів вірусів розміри яких досягають  $(170...260) \times (300...390)$  нм. Для діагностики роблять мазки які висушують на повітрі й фарбують

Для фарбування віріонів найчастіше використовують три методи: Морозова, Пашена або Герцберга. Перевагою вірусоскопії є швидкість одержання результатів (упродовж 0,5 – 1 год.), простота і доступність техніки виконання. Недоліком є те, що найчіткіші результати можна отримати тільки досліджуючи мазки зі свіжих новоутворень.

### **ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ ВІРУСІВ**

Деякий час віруси також називали «ультрамікроскопічними», оскільки вони менші за межу роздільної здатності світлового мікроскопа (що становить близько 300 нм; саме поксвіруси приблизно такого розміру). але видно у світлому мікроскопі, використовуючи лише оптику темного поля або певні методи фарбування). Лише з появою електронного мікроскопа вдалося візуалізувати віруси.

Ранні електронні мікроскопічні дослідження вірусів Руськом у 1939-1941 рр., в яких використовувались металеві відтінки очищених вірусних препаратів, були розширені протягом 1950-х років, щоб включити ультратонке секціонування вірусних інфікованих клітин. У 1959 р. Візуалізація вірусної ультраструктури трансформувалася при розробці негативного фарбування. Для негативного фарбування до суспензії вірусу на сітці з покриттям зразків додають розчин фосфотунгтату калію, який є щільним електроном; він оточує і заповнює проміжки в поверхні віріонів, створюючи негативне зображення віріона, показуючи деталі. Чудова різноманітність вірусів очевидна, коли можна порівнювати морфологію різних вірусів з такою, що вони з'являються при негативному забарвленні. Це різноманіття виявляється по-іншому, коли складається морфологія різних вірусів, коли вони з'являються в надтонких ділянках інфікованих клітин. В останні кілька років ультратонке секціонування вірусних інфікованих клітин і тканин та негативне фарбування очищених віріонів були доповнені декількома новими технологіями мікроскопії, зокрема скануючою електронною мікроскопією та побудованими на комп'ютері конструкціями зображень заморожених нестійких віріонів.

Електронна мікроскопія є важливим методом ідентифікації вірусів, який дає змогу диференціювати їх за морфологією. Особливе значення цього методу у дослідженні вірусів, слабо або зовсім не розвиненими культуральними властивостями, а також у ідентифікації нововиділених збудників.

### **РЕНТГЕНОКРИСТАЛОГРАФІЯ ВІРУСІВ**

Електронно-мікроскопічні підходи значно покращили наше розуміння природи та будови вірусів, але за останні кілька років не було значно покращено їх здатності, для цього застосовували рентгенівську кристалографію та комп'ютерний аналіз отриманих дифрактограм. Рентгенокристалографічний аналіз багатьох важливих вірусів дав чудове розуміння організації та складання віріона, розташування антигенних ділянок на поверхні віріонів та аспектів приєднання віріону та проникнення в клітини.

### **Виявлення тілець-включень вірусів**

У патологічному матеріалі хворих і загиблих тварин за багатьох вірусних хворобах виявляють тілець-включення, природа яких може бути різною залежно від виду вірусу: 1) скупчення віріонів потомства; 2) нагромадження вірусних білків, що не увійшли до складу віріонів потомства; 3) клітинний матеріал, змінений у результаті репродукції вірусу. Здебільшого тілець-включення є вірусними «фабриками» – місцями синтезу вірусних білків і нуклеїнових кислот та складання віріонів потомства, включаючи клітинні структури (наприклад, рибосоми, осміофільні волокна).

Значна частина ідентифікованих тілець-включень отримали назви на честь авторів, які вперше виявили їх: сказ – тілець Бабеша – Негрі, натуральна віспа – тілець Гварнієрі, віспа птиці – тілець Боллінгера, інфекційний ларинготрахеїт птиці – тілець Зейфреда (також Мей-Грюнвельд-Гімзе), чума м'ясоїдних – тілець Лентца, інфекційний гепатит м'ясоїдних – тілець Рубарта.

## **ПОЛІМЕРАЗНА ЛАНЦЮГОВА РЕАКЦІЯ (ПЛР)**

В основу ПЛР покладено секвенування молекули ДНК та синтез олігонуклеотидів різної довжини і специфічності (праймерів). Суть ПЛР (або методу ампліфікації генів) полягає в збільшенні *in vitro* генетичного матеріалу вірусу, який треба ідентифікувати у дослідному матеріалі.

На сьогодні ПЛР успішно використовують для діагностики значної кількості інфекційних хвороб не тільки людей, а й тварин. ПЛР незамінна при ідентифікації вірусів, для яких ще не знайдені чутливі культури клітин або не розроблені серологічні тести.

### **9.1. ПРАВИЛА ВІДБОРУ ЗРАЗКІВ ПАТОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ, КРОВІ, КОРМІВ, ВОДИ ТА ПЕРЕСИЛАННЯ ЇХ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **1. Загальні положення.**

Для з'ясування причин захворювання або загибелі тварин у господарствах лікарі ветеринарної медицини проводять клініко-епізоотичні обстеження поголів'я, патолого-анатомічний розтин трупів, відбирають необхідний патматеріал і направляють його для дослідження у державну лабораторію ветеринарної медицини або науково-дослідну установу.

У всіх випадках відбору та пересилання матеріалу фахівець ветеринарної медицини зобов'язаний керуватися цими Правилами, а також відповідними інструкціями щодо боротьби з хворобами тварин.

Лабораторії не приймають для дослідження трупи та патологічний матеріал від піддослідних тварин. Їх досліджують у тих же установах, де проводились ці досліді.

2. Відбір і пересилання патологічного матеріалу для дослідження на інфекційні та інвазійні захворювання.

2.1. Патологічний матеріал від кожної тварини відбирають стерильними інструментами в окремий стерильний посуд. Поверхню органу (тканини), від якого беруть патологічний матеріал, на місці розрізу обпалюють над полум'ям пальника або припікають нагрітою металевою

пластинкою (шпателем).

2.2. Для відбору патологічного матеріалу використовують труп тварини в перші години після смерті або забивають хвору тварину, яку не лікували. Патологічний матеріал відправляють у лабораторію в неконсервованому вигляді. При неможливості доставки в лабораторію протягом 24 годин патологічний матеріал заморожують у термосі з льодом або консервують.

2.3. Для бактеріологічного дослідження патологічний матеріал (органи або їх частини) консервують 30%-м водним розчином хімічно чистого гліцерину. Воду для приготування розчину стерилізують кип'ятінням протягом 30 хвилин. Для консервування матеріалу можна використовувати стерильне вазелінове масло. Матеріал заливають консервуючою рідиною у співвідношенні 1:5.

2.4. Для вірусологічного дослідження матеріал відбирають не пізніше 2 годин після загибелі тварини (птиці), упаковують у поліетиленовий пакет і вміщують у термос з льодом або консервують 30–50%-м розчином хімічно чистого гліцерину на стерильному фізіологічному розчині. Фізіологічний розчин попередньо автоклавують при 120 °С протягом 30 хвилин.

2.5. Трупи дрібних тварин направляють цілими у водонепроникній тарі.

2.6. Цілі трубчасті кістки з неушкодженими кінцями очищають від м'язів і сухожилків, загортають у марлю або полотно, змочені дезінфікуючою рідиною (5%-м розчином карболової кислоти). Кістки можна також консервувати кухонною сіллю.

2.7. Для бактеріологічного і вірусологічного досліджень відбирають ділянки кишечника з найхарактернішими патологічними змінами. Потім кишечник відмивають від фекальних мас і кладуть у склянки окремо від інших органів. При необхідності консервують 40%-м розчином гліцерину у співвідношенні 1:10.

У випадках, зазначених у 3 розділі Правил, відрізки тонкого відділу



кишечника пересилають з вмістимим, перев'язавши їх кінці з обох боків. Матеріал не консервують.

2.8. Фекалії для дослідження надсилають у стерильних склянках, пробірках чи банках, щільно закритих пергаментним папером. Від трупів тварин фекалії можна надсилати у відрізьку кишечника, перев'язаному з обох кінців. Матеріал доставляють у лабораторію не пізніше 24 годин від часу його відбору.

2.9. При необхідності дослідження шкіри відбирають найбільш уражені її частини розміром не менше 3 x 3 см. Матеріал надсилають у стерильному, герметично закупореному посуді.

2.10. Кров, слиз, ексудат, гній, жовч, сечу, інший рідкий патологічний матеріал для бактеріологічного і вірусологічного досліджень направляють у запаяних пастерівських піпетках, стерильних пробірках або у флаконах, добре закритих стерильними гумовими корками.

2.11. Кров, гній, виділення з різних порожнин, природних отворів для мікроскопічного дослідження (для виявлення в них мікроорганізмів, паразитів і для визначення лейкоцитарної формули) надсилають у вигляді мазків. Предметні стекла попередньо кип'ятять протягом 10–15 хвилин в 1–2%-му водному розчині соди, потім добре промивають чистою водою і насухо витирають. Сухі стекла кладуть у розчин спирт-ефіру, взятих порівну. Де і зберігають до використання.

У тварин кров беруть із вени вушної раковини або краю верхівки вуха, у птахів – з поверхні гребеня або підкрильцевої вени. Шерсть на місці взяття крові вистригають або виголюють, шкіру ретельно протирають ватними тампонами, змоченими спиртом, а потім ефіром. Інструменти (голки, скальпель) повинні бути стерильними.

Першу краплю крові знімають стерильною ватою (за винятком дослідження крові на піроплазмідози, коли для мазка беруть першу краплю крові). Наступну краплю, що вільно виступила, беруть на попередньо підготовлене скло швидким і легким дотиком до краплі його поверхнею. Потім скло швидко повертають вверх краплею між пальцями лівої руки в

горизонтальному положенні. До лівого краю краплі торкаються під кутом  $45^\circ$  шліфованим краєм іншого предметного (чи накривного) скла. Коли крапля рівномірно розподілилася по ребру цього скла, ним швидко проводять по поверхні предметного скла справа наліво, не доводячи до краю на 0,5–1,0 см. Ширина мазків повинна бути вужчою від предметного скла. Для кожного нового мазка беруть свіжу краплю крові. Готові мазки крові висушують на повітрі, підсушувати їх над полум'ям чи на сонці не рекомендується. В холодний період року мазки роблять у теплому приміщенні або на стеклах, підігрітих на кришці стерилізатора. Метод фіксації мазків залежить від мети дослідження (див. спеціальну частину Правил). Правильно виготовлені мазки крові повинні бути тонкими, рівномірними і достатньої довжини. Висушені мазки і відбитки надписують гострим предметом або простим олівцем, вказуючи номер чи кличку тварини і дату виготовлення мазка.

Мазки із тканин, гною, органів і різних виділень готують, розмазуючи тонким шаром матеріал на предметному склі стерильною паличкою і ребром іншого предметного скла. Часточки органів щільної консистенції, тверді вузлики, а також тягучий матеріал розміщують між двома предметними стеклами і розтирають. Потім стекла роз'єднують у горизонтальному напрямі і отримують два досить тонких мазки. Препарати-відбитки виготовляють так: гострим скальпелем відрізають шматочок органа, захоплюють пінцетом і вільною поверхнею притискають до предметного скла.

2.12. При взятті пунктату з лімфатичного вузла тварину добре фіксують, на місці пункції вистригають шерсть, шкіру протирають ватним тампоном, змоченим у спирті або розчині йоду. Лівою рукою відтягують лімфатичний вузол і утримують між великим і вказівним пальцями. Потім у глибину вузла вводять стерильну голку, надівають на неї шприц і відсмоктують лімфу. Потім шприц від'єднують, голку витягують, а вміст шприца витискають поршнем на предметне скло. Роблять тонкі мазки і висушують, як зазначено в п. 2.11. Місце пункції дезінфікують розчином

йоду.

### 2.13. Відбір крові для серологічних досліджень.

2.13.1. У коней, великої рогатої худоби, верблюдів, оленів, овець і кіз кров беруть з яремної вени у верхній третині шиї в стерильні пробірки по 5-7 мл. Кров повинна вільно стікати по стінках пробірки. Не допускається потрапляння крові на підлогу, ґрунт. Голки перед взяттям крові стерилізують кип'ятінням. Волосяний покрив на місці проколу вистригають, шкіру дезінфікують спиртом або 3%-м розчином карболової кислоти.

У свиней кров беруть із вени вуха або іншим способом (з хвоста, очного синуса, краніальної порожнистої вени). Кінчик хвоста попередньо обмивають водою з милом і дезінфікують спиртом. Після відбору крові кінчик хвоста обробляють розчином йоду, обов'язково перев'язують лігатурою, яку знімають через 10–12 годин.

У птиці кров беруть із вени крила, у лисиць, песців – із стегнової вени.

Пробірки з кров'ю нумерують (проставляють порядковий номер та номер тварини).

2.13.2. Проби крові витримують протягом години при температурі 20–30 °С для зсідання. Потім згусток крові відокремлюють від стінок пробірки металевою спицею (дротиком), яку пропалюють над полум'ям пальника. Кров зберігають при температурі 4–10 °С. Через 18–24 години відстояну сироватку (2–3 мл) переливають у сухі стерильні пробірки (краще Флоринського) і етикетують так само, як і пробірки з кров'ю. Далі матеріал направляють у лабораторію в свіжому або консервованому вигляді. Пробірки з сироваткою закривають стерильними гумовими корками і ставлять у вертикальному положенні для пересилання (пробірки Флоринського – в одноіменних штативах).

2.13.3. Сироватку крові консервують такими методами:

- 1 крапля 5%-го розчину фенолу на 1 мл сироватки при постійному перемішуванні;
- сухою борною кислотою (4 % до об'єму сироватки) до отримання

насиченого розчину і утворення на дні пробірки невеликого осаду кристалів;

- одноразового заморожування (для дослідження на вірусні інфекції до мінус 20 °С).

Неконсервована сироватка придатна для дослідження протягом 6 днів з моменту взяття крові, якщо її зберігають при температурі 4–8 °С. Сироватка, консервована борною кислотою, придатна для дослідження протягом 30 днів; заморожена – протягом 3–4 днів після одноразового розморожування. Каламутна, проросла, гемолізована сироватка дослідженню не підлягає.

2.13.4. У норку кров беруть у скляні капіляри. Для цього норку фіксують і зрізають ножицями кіготь або м'якуш одного з пальців задньої кінцівки. До краплі, що виступила, підставляють скляний капіляр, тримаючи його горизонтально. Після заповнення кров'ю капіляр з одного боку закривають пластиліном і ставлять у спеціальний штатив з пронумерованими гніздами. Після відбору проб штатив з капілярами переносять у тепле місце (краще термостат) при 38 °С на 40–50 хвилин для зсідання крові, а потім центрифугують при 1500–3000 об/хв. протягом 5–10 хвилин. Того ж дня ставлять реакцію.

2.13.5. Перед відправленням у лабораторію складають опис проб (два примірники) за наведеною формою.

2.14. Відбір матеріалу для патогістологічного дослідження.

2.14.1. Для патогістологічного дослідження матеріал (органи і тканини, в яких ті чи інші патологічні зміни) беруть із свіжих трупів або забитих тварин. З різних ділянок патологічно змінених органів (тканин) вирізують невеликі шматочки завтовшки 1–2 см. Матеріал повинен вміщувати патологічно змінену тканину та розміщену поряд нормальну.

При вирізуванні шматочка враховують мікроскопічну будову органа і тканини. Так, шматочки з нирки повинні складатися з коркового і мозкового шарів. При вирізуванні проб із органів однакової будови захоплюють і їх капсули.

2.14.2. Відразу ж після відбору матеріал переносять у фіксуючу рідину, об'єм якої в 10–20 разів повинен перебільшувати об'єм взятого матеріалу. Для фіксації найчастіше використовують 10%-й водний нейтральний розчин формаліну, що є в продажу, або 96%-й етиловий спирт. Спирт застосовують для фіксації шматочків тканини завтовшки не більше 0,5 см. У всіх випадках фіксуючу рідину змінюють через добу. Патологічний матеріал фіксують у скляному посуді. Головний і спинний мозок фіксують у 10%-му нейтральному формаліні, що є в продажу. Формалін нейтралізують сухою крейдою або вуглекислою магнезією у співвідношенні 1:10 – 1:20 від об'єму формаліну. Шматочки мозку можна зберігати у 96%-му етиловому спирті, рідині Карнуа або суміші Буєна.

2.14.3. Для гістохімічних досліджень патологічний матеріал фіксують у 96%-му етиловому спирті, рідині Карнуа (спирт абсолютний – 60 мл, хлороформ – 30 мл і льодяна оцтова кислота – 10 мл) або рідині Буєна (концентрована пікринова кислота – 15 мл, формалін – 5 мл, льодяна оцтова кислота – 1 мл). На етикетці обов'язково вказують фіксуючий розчин.

2.14.4. При транспортуванні взимку патологічний матеріал, зафіксований формаліном, перекладають у 30–50%-й розчин гліцерину на 1%-му розчині формаліну або у 70%-й етиловий спирт чи в насичений розчин кухонної солі.

2.14.5. На банку з шматочками органів і тканини наклеюють етикетку, на якій вказують номер чи кличку тварини, всередину посуду опускають етикетку із щільного паперу чи картону, на якій простим (не хімічним) олівцем вказують номер тварини. В одну банку можна поміщати декілька проб від різних тварин при умові, якщо кожен з них зав'язують у марлю разом з окремою етикеткою.

2.15. Пакування і способи пересилання патологічного матеріалу.

2.15.1. Трупні дрібних тварин, частини трупів великих тварин та окремі органи в свіжому (не консервованому) вигляді доставляють в лабораторію тільки нарочним. При підозрі на інфекційні захворювання

матеріал старанно запаковуюють у металевий ящик або термос, щоб виключити можливість поширення інфекції при транспортуванні. Перед пакуванням проби загортають у поліетиленову плівку або мішковину, зволожену дезінфікуючим розчином (феноловий креолін, лізол, вапняне молоко).

2.15.2. Проби консервованих органів, тканин можна доставляти у лабораторію нарочним або пересилати поштою. При цьому матеріал поміщають у скляний посуд, що герметично закривається притертим скляним, пластмасовим або гумовим корком. Останній закріплюють дротом, шпагатом і заливають сургучем, парафіном або воском. Потім посуд ставлять у міцний щільний ящик і обкладають ватою.

Кістки обгортають поліетиленовою плівкою або зволоженою в 5%-му розчині карболової кислоти марлею (полотном) і запаковують в ящики.

2.15.3. Якщо виникла підозра на особливо небезпечну інфекцію (сап, сибірка, бруцельоз, туляремія, перипневмонія великої рогатої худоби, чума свиней, ньюкаслська хвороба, ящур, сказ), скляний посуд з патологічним матеріалом обов'язково вміщують у металеву коробку. Останню запаюють, пломбують або опечатують, а потім запаковують ще в дерев'яний ящик.

2.15.4. На відібраний матеріал складають супровідний лист.

2.15.5. Якщо при розкритті посилки в лабораторії буде встановлена невідповідність супровідному документу або зіпсований патологічний матеріал, про це обов'язково складають акт, копію якого направляють лікарю ветеринарної медицини, який направив проби в лабораторію. В цьому випадку, а також при надходженні матеріалу без супровідного листа дослідження не проводять.

3. Відбір та пересилання патологічного матеріалу для дослідження на деякі вірусні захворювання.

3.1. Сказ. Для дослідження на сказ у лабораторію направляють свіжі трупи дрібних тварин та голови великих. Для постановки біопроби можна використовувати проби мозку, консервовані 30–50%-м розчином

гліцерину. Відібраний для дослідження патологічний матеріал упаковують у герметичну тару і в металевих контейнерах доставляють у лабораторію нарочним.

3.2. Ящур. Для дослідження беруть стінки і вмістиме афт з слизової оболонки язика великої рогатої худоби, з "п'ятачка" свиней, а також зі шкіри вінчика і міжпальцевої щілини великої та дрібної рогатої худоби, свиней, верблюдів та інших тварин. Афти повинні бути свіжі, дозрілі, нерозкриті. При відсутності афт беруть проби крові у хворих тварин у момент температурної реакції та кров тварин, що переохворіли, від трупів молодняка всіх видів відбирають лімфатичні вузли голови і заглоткового кільця, підшлункову залозу і м'язи серця. Для ретроспективної діагностики в лабораторію відправляють проби стравохідно-глоткового слизу. Для серологічного дослідження відбирають не менше 5 г стінок або вмістимого афт від 2–3 тварин. Загальна маса проб матеріалів для виділення та ідентифікації вірусу ящура повинна бути не менше 10 г. Проби патологічного матеріалу вміщують у флакони з корками, що загвинчуються чи притираються, і заморожують. При неможливості замороження пробу заливають консервуючою рідиною. Стінки і вміст афт консервують рідиною, що складається з нейтрального гліцерину наполовину із забуференим 0,15М розчином хлористого натрію або середовищем для культивування клітин (без сироватки). Інший патологічний матеріал консервують розчинами антибіотиків із широким спектром дії або гліцерино-фосфатним буфером. Флакони з пробами вміщують у термоконтейнер із льодом або холодоносієм і доставляють для дослідження не пізніше 48 годин з часу відбору. Заморожувати і консервувати проби не обов'язково, якщо є можливість доставити їх протягом 6–12 годин з моменту відбору.

3.3. Хвороба Ауескі. В лабораторію направляють труп або голову (головний мозок), заглоткові та бронхіальні лімфовузли, легені, печінку, селезінку, нирки від загиблих або забитих в атональному стані тварин. Для виявлення специфічних антитіл надсилають проби по 2–3 мл сироватки

крові хворих і перехворілих тварин.

3.4. Ку-лихоманка. Для дослідження надсилають уражені легені, селезінку, плаценту, консервовані розчином гліцерину, а також кров і виділення тварин. Для серологічного дослідження доставляються проби сироватки крові.

3.5. Віспа. Для лабораторного дослідження готують мазки з вмістимого везикул хворої тварини та мазки-відбитки віспяних уражень шкіри, а також вмістиме везикул, цілі папули та пустули, вирізані разом із субепідермальною тканиною. Для вірусологічного дослідження набирають у капіляри пастерівських піпеток везикулярну рідину, потім піпетки вміщують у стерильні флакони чи пробірки. Цілі папули і пустули, вирізані ножицями на межі з неураженою тканиною, вміщують у флакон з 50%-м розчином гліцерину. Для гістологічного дослідження матеріал фіксують у 10 %-му розчині нейтрального формаліну.

3.6. Хламідійні інфекції. Для дослідження надсилають частини паренхіматозних органів загиблих чи забитих тварин, абортівані плоди цілими або паренхіматозні органи і сичуг плода, шматочки плаценти, а також піхвовий слиз від тварин, які абортували. При підозрі на захворювання плідників – свіжу чи заморожену сперму, а у випадку їх забою – частини паренхіматозних органів, сім'яники та лімфатичні вузли. Патологічний матеріал відбирають не пізніше 2 годин від часу падежу тварини чи абортівані в стерильні герметично закриті флакони, які вміщують у термос з льодом. Матеріал необхідно доставити протягом 24 годин з моменту відбору. Для серологічного дослідження направляють сироватку крові підозрілих щодо захворювання тварин і тих, що абортували.

3.7. Інфекційна анемія коней. Для серологічного дослідження в лабораторію надсилають сироватку крові; для гематологічного дослідження кров (10–12 мл), стабілізовану 20%-м розчином лимоннокислого натрію, яку беруть до годівлі та напування тварини. Від трупів і забитих тварин для гістологічного дослідження відбирають шматочки печінки, селезінки, нирок, серця, легень і лімфатичні вузли. Для



постановки біопроби від коней, підозрілих у захворюванні, беруть проби сироватки крові або дефібринованої крові.

3.8. Інфекційний енцефаломієліт коней. Для гістологічного дослідження надсилають окремі ділянки головного мозку (амонієві роги, мозочок, довгастий та середній мозок), шматочки печінки, селезінки, нирок, стінки передсердя і шлуночка серця. Матеріал беруть від свіжих трупів і надсилають у скляному посуді.

3.9. Ринопневмонія коней. Від хворих тварин відбирають тампоном проби слизу з носової порожнини, від трупів – шматочки легень, вирізані на межі зміненої та нормальної тканини. Патологічний матеріал вміщують у пеніцилінові флакони з 2–5 мл розчину Хенкса і в термосі з льодом надсилають у лабораторію. Для виявлення специфічних антитіл у крові коней, які перехворіли на ринопневмонію, досліджують парні проби сироваток, взятих на початку захворювання (або в день аборту) і через 2–3 тижні після видужування тварини.

3.10. Грип коней. Вірус виділяють з носових змивів хворих коней у перші 2–3 дні від початку захворювання. Проби відбирають стерильними тампонами, зволженими фізіологічним розчином, якими ретельно протирають носові ходи. Потім тампони кладуть у пробірки, надсилають у лабораторію в термосі з льодом. Якщо на транспортування в лабораторію потрібно більше 4 годин, то проби вміщують у термос з льодом і доставляють у лабораторію. Для виявлення специфічних антитіл беруть парні сироватки крові на 10–14-й день після прояву перших клінічних ознак захворювання і на 21-й день після першого взяття сироватки.

3.11. Чума великої рогатої худоби. Для дослідження надсилають патологічний матеріал, взятий від хворих тварин у період найбільшого прояву у них клінічних ознак хвороби (висока температура, пригнічення, серозно-гнійні виділення з очей та носової порожнини, наявність ерозій на слизовій оболонці носової порожнини, пронос) або від забитих (загиблих) тварин не пізніше 4–6 годин від часу їх загибелі. Від хворих тварин беруть кров (5 мл) для виділення збудника і виявлення антитіл, а також пунктат

лімфатичних вузлів для виявлення антигену. Від трупів направляють передлопаткові та мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку, печінку.

3.12. Респіраторно-кишкові інфекції великої рогатої худоби. Для дослідження надсилають патологічний матеріал від хворих тварин, взятий у період найбільшого прояву в них клінічних ознак (температура, пригнічення, запальні процеси у верхніх дихальних шляхах, що супроводжуються серозними чи слизовими виділеннями з носової порожнини, проноси, інколи аборти) або від забитих (загиблих) тварин не пізніше 2 годин від їх загибелі. Від хворих тварин беруть мазки з слизової носової порожнини, а при підозрі на інфекційний ринотрахеїт ще й з слизової оболонки очей, піхви (препуцію), проби крові – для визначення титру антитіл. Тампони з матеріалом вміщують у пеніцилінові флакони з 2–5 мл живильного середовища для культури клітин або розчину Хенкса, що містить по 1000 од/мл пеніциліну і стрептоміцину. Від трупів і забитих тварин беруть шматочки носової перетинки, трахеї, легень, селезінки, нирки, середостінні та брижові лімфатичні вузли, а при ентеритах – відрізки тонкого відділу кишечника. Від абортів беруть шматочки паренхіматозних органів та навколоплідну рідину. Флакони з патологічним матеріалом вміщують у термос з льодом і доставляють у лабораторію.

3.13. Лейкоз великої рогатої худоби. Для серологічного дослідження надсилають 2–3 мл сироватки крові. Для гематологічного дослідження кров беруть, дотримуючись правил асептики, з яремної вени в пробірки з антикоагулянтом – 10 %-м розчином ЕДТА, з розрахунку 0,02 см розчину на 1 см<sup>3</sup> крові. Мазки крові виготовляють із свіжої або стабілізованої крові на знежирених предметних стеклах. Для патогістологічного дослідження вирізають шматочки (2 x 1,5 см) селезінки, лімфатичних вузлів, печінки, нирок, легень, серця і правого вушка серцевого м'яза, сичуга, тонкого і товстого відділів кишечника, матки та скелетних м'язів.

3.14. Катаральна гарячка великої рогатої худоби, овець і кіз. Для вірусологічного дослідження в лабораторію від трупів чи забитих тварин

направляють шматочки селезінки та лімфовузлів у свіжому вигляді або консервованих 30 %-м розчином гліцерину, приготовленому на фосфатно-буферному розчині (рН 7,2–7,4); проби крові хворих тварин у період температурної реакції. Проби крові (по 10 мл) відбирають і стабілізують таким же об'ємом антикоагулянту (розчином Едінгтона: 5 г щавлевокислого калію, 5 г карболової кислоти, 500 г гліцерину та на 500 мл дистильованої води). Для серологічних реакцій від хворих та перехворілих тварин беруть по 2–3 мл сироватки крові. Патологічний матеріал для вірусологічних досліджень відбирають не пізніше 2 годин з моменту падежу тварини в стерильні пробірки чи флакони і доставляють у лабораторію в термосі з льодом. Сироватку крові для серологічних досліджень можна зберігати при мінусовій температурі. Консервування сироваток хімічними реактивами не бажане.

3.15. Контагіозний пустульозний дерматит овець (контагіозна ектима). Для дослідження надсилають везикули, кірочки, струпи, некротизовані ділянки шкіри і слизових оболонок, паренхіматозні органи, консервовані розчином гліцерину, вміст везикул.

3.16. Аденоматоз легень овець. У лабораторію надсилають 2–3 мл сироватки крові хворих тварин. Від трупів і забитих тварин відбирають шматочки ураженої тканини легень, фіксовані в 10 %-му розчині формаліну.

3.17. Скрепі, вісна-маеді. При підозрі на скрепі та вісну беруть головний мозок (цілий) разом з м'якою мозковою оболонкою, при підозрі на маеді – шматочки уражених легень, бронхіальні та середостінні лімфатичні вузли і головний мозок. Матеріал фіксують 10 %-м розчином формаліну. Для дослідження направляють матеріал не менше як від 5 тварин.

3.18. Рикетсійний кератокон'юнктивіт. Для мікроскопічного дослідження надсилають секрети і відбитки з ураженої рогівки ока тварини.

3.19. Чума свиней. Для виділення вірусу класичної чуми свиней

беруть проби крові, селезінки, лімфатичних вузлів, грудної кістки від двох-трьох тварин у перші дві години з моменту їх падежу чи забою в атональному стані. Для гістологічного дослідження від трупів або забитих свиней беруть головний мозок. Специфічні антитіла проти вірусу класичної чуми свиней визначають у сироватці крові від перехворілих тварин. Для гематологічного дослідження кров беруть з вушних вен у пробірки з антикоагулянтом – 10 %-м розчином трилону з розрахунку одна крапля на 1 мл крові.

3.20. Африканська чума свиней. Для дослідження використовують дефібриновану кров, 10 %-у суспензію селезінки чи лімфовузлів, отримані стерильно від тварини при виникненні підозри на це захворювання.

3.21. Трансмісивний гастроентерит свиней. В лабораторію направляють шматочки селезінки, легень, печінки, нирок, головного мозку та уражені ділянки тонкого відділу кишечника від забитих в агональному стані або загиблих тварин. Матеріал беруть не пізніше 2 годин з моменту падежу тварини і транспортують у термосі з льодом. Для серологічного дослідження надсилають парні сироватки крові хворих або перехворілих тварин.

3.22. Хвороба Тешена свиней. Для дослідження надсилають шматочки головного (мозочку, довгастого) і спинного мозку від трупів або забитих у стадії паралічу тварин. Для ретроспективної діагностики хвороби досліджують парні сироватки крові хворих і перехворілих тварин.

3.23. Ентеровірусний гастроентерит свиней. В лабораторію від хворих тварин направляють ректальні змиви, взяті стерильним ватним тампоном, або зскрібки із слизової прямої кишки. Проби вміщують у пробірки з буферним розчином, що містить 1000 О.Д./мл пеніциліну і 1500 мкг/мл стрептоміцину. Від забитих в агональному стані свиней відбирають шматочки уражених ділянок голодної, клубової, ободової та прямої кишок, консервовані 30 %-м розчином гліцерину. Матеріал доставляють у термосі з льодом. Для ретроспективної діагностики надсилають парні (або одноразово відібрані) сироватки крові.

3.24. Везикулярна хвороба свиней і везикулярна екзантема свиней. В лабораторію направляють стінки нерозкритих везикул і не менше 2 мл везикулярної рідини від 2–5 хворих тварин. Везикули беруть із шкіри „п’ятачка”, вінчика і м’якушів копитець, з вим’я. Попередньо ці ділянки шкіри промивають водою з антибіотиками (по 1000 О.Д./мл пеніциліну і стрептоміцину). Стінки везикул зрізують ножицями, вміщують у стерильні пробірки і транспортують у термосі з льодом. Для ретроспективної діагностики направляють проби сироватки крові від 5–10 перехворілих тварин.

3.25. Парвовірусна інфекція свиней. Для виділення вірусу направляють абортвані плоди, а з метою виявлення антитіл відбирають 4–5 мл сироватки крові від свиноматок, які абортували, а також кров від новонароджених поросят, що не ссали молозива.

3.26. Ньюкаслська хвороба. Для виділення вірусу від хворої чи загиблої птиці беруть головний мозок, трахею, легені, селезінку, печінку, нирки. Проби патологічного матеріалу переносять, дотримуючись правил асептики, в скляний посуд, що вміщують у термос з льодом. Матеріал можна консервувати 50 %-м розчином гліцерину на дистильованій воді. Для ретроспективної діагностики проби крові беруть у птиці через 12–14 діб після прояву перших ознак хвороби. Для визначення антитіл у лабораторію надсилають сироватку крові від 25 голів птиці, взятих з різних місць приміщення.

3.27. Грип птиці. В лабораторію направляють трупи птиці, сироватку крові хворої та перехворілої птиці, а також головний мозок і селезінку від хворої чи загиблої птиці, взяті не пізніше 10–12 годин від часу її падежу. Патологічний матеріал вміщують у термос з льодом або в 50 %-й розчин гліцерину, приготовлений на фізіологічному розчині (рН 7,2–7,4).

3.28. Інфекційний бронхіт курей. В лабораторію для виділення вірусу направляють 5–10 клінічно хворих курчат, для ретроспективної діагностики – сироватки крові хворої та перехворілої птиці.

3.29. Інфекційний ларинготрахеїт птиці. Для вірусологічного дослідження від щойно загинувшої чи забитої у початковій стадії хвороби птиці беруть проби слизової оболонки гортані, трахеї, кон'юнктиви, носових ходів (включаючи екsudати) і легень. Матеріал доставляють у термосі з льодом. Для серологічного дослідження на 14-у і 28-у добу від початку захворювання беруть кров не менше як від п'яти голів птиці. Сироватку крові до початку дослідження зберігають без консервантів у замороженому стані при мінус 20 °С і нижче.

*Дана інструкція затверджена Головою Державного департаменту ветеринарної медицини Мінсільгосппроду України 15 квітня 1997 р. № 15-14/111*

*Контрольні запитання*

1. Серологічні реакції ?
2. Вірусологічні методи діагностики ?
3. Лабораторна діагностика вірусних хвороб тварин складається ?
4. Компоненти для експрес-методів діагностики ?
5. Що таке тільця-включення ?

## СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

**Аглотинація** – процес склеювання корпускулярного антигена з антитілом за наявності електролітів, який закінчується утворенням видимого неозброєним оком осаду –аглотинату.

**Аглютиніни** – антитіла, які мають властивість склеювати корпускулярні антигени (бактерії, еритроцити та ін.) і спричинювати їх аглютинацію. Відносяться до імуноглобулінів класу G та M.

**Адаптація** – процес зміни властивостей окремих клітин або популяцій мікроорганізмів, внаслідок чого вони стають більш пристосовані до нового або зміненого середовища проживання. Механізм адаптації має фенотипову або генотипову природу.

**Адсорбція:** 1) неспецифічний процес прикріплення віріонів до поверхні клітин та твердих тіл. Численна адсорбція віріонів на поверхні клітин може призвести до токсичного ураження організму. Адсорбція на частинках бентоніту, вугілля, барвників, еритроцитах використовується для концентрації вірусів та у РПГА; 2) специфічне (рецептор-рецепторне) прикріплення віріонів до поверхні сприйнятливих клітин. Перший етап вірусної інфекції.

**Ад'юванти** – чинники різного походження, які стимулюють діяльність імунної системи. До ад'ювантів відносять неорганічні, органічні та синтетичні речовини

**Алергени:** 1) імунопрепарати, які використовують для діагностики стану сенсibilізації та алергійних захворювань; 2) хімічні речовини різного складу та походження антигенної або гаптенної природи, контакт організму з якими може призвести до виникнення сенсibilізації.

**Анафілактичний шок** – гостра форма генералізованої алергійної реакції. Виникає після повторного в/в введення антигенів. Якщо негайно не вжити терапевтичних заходів, смерть у більшості випадків настає через кілька хвилин.

**Анафілактоген** – антиген, що спричинює анафілактичну реакцію.

**Антиген–антитіло комплекс** – макромолекулярний комплекс, що утворюється внаслідок специфічної взаємодії полівалентних розчинних антигенів із бівалентними антитілами.

**Антиген гомологічний** – антиген, що зумовлює утворення антитіл і вступає з ними в специфічну реакцію.

**Антигени** – хімічні речовини, які спричинюють імунну відповідь, що призводить до зміни імунологічної реактивності організму. Складається з антигенної детермінанти, яка зумовлює специфічність імунної відповіді і взаємодіє з антидетермінантою антитіла та стабілізатора, відповідального за індукцію імунної відповіді. Основні властивості антигена – здатність зумовлювати імунну відповідь та взаємодіяти з антитілом або рецепторами лімфоцитів.

**Антитіла** – сироваткові або секреторні імуноглобуліни, які специфічно взаємодіють з гомологічними антигенами та гаптенами. Основними продуцентами антитіл є плазматичні клітини, що утворюються внаслідок гуморальної імунної відповіді на гомологічний антиген. У людини виділяють 5 класів імуноглобулінів: G, M, A, D, E. Кожний клас має характерні властивості.

**Афінітет** – поняття, що характеризує міцність з'єднання антигенної детермінанти антигена й активного центру антитіла в реакції антиген–антитіло.

**Бляшки** – 1) багат шарові скупчення уражених вірусом клітин на ХАО курячого ембріона; 2) зони моношару культури клітин, які містять уражені вірусом клітини; 3) вільні від бактерій зони серед суцільного росту бактерій на поверхні поживного середовища, зумовлені літичною дією бактеріофага. Використовують для визначення титру вірусів, а також для індикації та ідентифікації вірусів, бактеріофагів і бактерій.

**Бокси** – спеціальні ізольовані приміщення, призначені для виконання робіт, що потребують стерильності або безпечного перебування людей.

**Бустер-ін'єкція** – багаторазове введення антигена з метою стимуляції синтезу антитіл.



**Вакцини противірусні** – тип імунопрепаратів, які використовують для специфічної профілактики вірусних інфекцій створенням активного імунітету. Вакцини противірусні готують з: 1) інактивованих вірусних або заражених вірусами клітинних суспензій; 2) живих атенуйованих штамів вірусу; 3) протективних молекулярних антигенів або структурних субодиниць віріона; 4) вірусних антигенів, що продукуються бактеріями або дріжджами, в геном яких генноінженерним способом інтегрований ген вірусів, відповідальний за синтез протективних антигенів. Ефективні противірусні вакцини індукують розвиток Т-цитотоксичного імунітету, спрямованого проти інфікованої вірусом клітини, та синтез антитіл, які нейтралізують віріон.

**Варіант** – це вірус, який фенотипічно відрізняється від дикого типу, але разом з тим генотипічна основа цієї відмінності невідома.

**Вестерн-блотінг** – система мічених *in vitro* або *in vivo* в 6 – 15 % градіантному поліакриламідному гелі білків, перенесених на нітроцелюлозний фільтр. Приналежність білка встановлюється після інкубації з імунною сироваткою

**Віварій** – приміщення, експериментально-біологічна лабораторія, призначені для утримання лабораторних тварин і проведення на них експериментів.

**Віремія** – фаза патогенезу вірусних інфекцій, яка характеризується циркуляцією вірусів у крові. Розрізняють первинну віремію, коли вірус проникає в кров з місця первинного розмноження, та вторинну, джерелом якої є вторинні (центральні) осередки розмноження вірусу.

**Віріон** – позаклітинна форма (стадія) вірусів, форма спокою. Виконує функцію перенесення генома вірусів з однієї клітини до іншої або з одного організму до другого. Віріони мають форму багатогранника, палички, сфери, овоїда, паралелепіпеда, сперматозоїда, нитки. Розмір їх 20 – 300 нм. Віріони одного роду виражено однорідні за формою та розмірами. Віріони безоболонкових вірусів складаються з нуклеоїду та капсиду, оболонкових

вірусів – з нуклеоїду, капсиду та суперкапсиду, на поверхні якого часто є виступи (фібри).

**Вірогенія** – тривале співіснування вірусів та їх хазяї, за якого геном вірусу інтегрований з геномом клітини-хазяїна

**Вірулентність** – властивість, яка визначає ступінь або міру патогенності окремих штамів мікроорганізмів. Зазнає виразної мінливості. Виділяють високо-, помірно-, слабковірулентні та авірулентні штами.

**Віруси-помічники** – віруси, геном яких містить інформацію, необхідну для розмноження вірусів-сателітів

**Віруси-сателіти** – дефектні віруси, що розмножуються за наявності вірусів-помічників.

**Вірусна частинка** – окрема особина вірусу, як правило, у формі віріона.

**Вірусні включення** – видимі в простий мікроскоп утворення, які виникають в інфікованих вірусом клітинах. Мають діагностичне значення. Виявляють спеціальними методами забарвлення.

**Вірусні інфекції:** 1) група інфекційних захворювань рослин і тварин, спричинених вірусами. Основними особливостями вірусних інфекцій є облігатний внутрішньоклітинний паразитизм збудників, їх метаболічна, енергетична та екологічна залежність від хазяїна, облігатний цитотропізм, інші механізми ураження вірусом хазяїна. Їх поділяють на осередкові (місцеві) та генералізовані, гострі й персистуючі. Персистуючі інфекції диференціюють на латентні (безсимптомні), хронічні та повільні; 2) процес взаємодії вірусів та клітин-хазяїв. Виділяють гостру та хронічну продуктивну вірусну інфекцію, за якої утворюється нове покоління вірусів, абортивну літичну інфекцію та інтегральну (лізогенну) інфекцію і вірусні пухлини.

**Вірусні хвороби** – хвороби, спричинені вірусами у своїх хазяїв. Виділяють вірусні інфекції та вірусні пухлини.

**Вірусологія** – біологічна наука про морфологію, фізіологію, генетику, екологію та еволюцію вірусів.

Медична вірусологія вивчає віруси – паразити людини, їх роль в етіології й патогенезі інфекційних та пухлинних хвороб, розробляє спеціальні методи діагностики, способи етіотропної терапії та специфічної профілактики.

**Включення вірусні** – поліморфні розміром 0,5– 10 мкм новоутворення, які з'являються в ядрі або цитоплазмі клітин-хазяїв у процесі продуктивної вірусної інфекції. Являють собою скупчення простих і складних віріонів або продуктів їх розпаду, агрегати капсидного білка.

**Генофон вірусу** – генетичний склад вірусної популяції.

**Генотип вірусу** – визначається тільки структурою спадкоємного матеріалу – ДНК чи РНК, тобто послідовністю нуклеотидів у їх молекулах і може змінюватися у результаті мутацій, які відбуваються в геномі.

**Гаптен** – неповноцінний антиген, який, на відміну від повноцінного, не спричинює утворення антитіл або сенсibiliзації лімфоцитів. До гаптенів належать ліпіди, низькомолекулярні вуглеводи, нуклеїнові кислоти та інші речовини. Взаємодіючи з білком, гаптени стають повноцінними антигенами і є їх детермінантами.

**Гексони** – кільцеподібні структури із шести білкових субодиниць в ікосаедричних капсидах вірусів.

**Гемаглютинація:** 1) явище склеювання еритроцитів вірусами, на поверхні яких є гемаглютиніни. Проявляється в утворенні на дні лунки широкого осаду у вигляді «парасольки». Використовують у реакціях гемаглютинації та гальмування гемаглютинації для індикації та ідентифікації вірусів; 2) процес склеювання еритроцитів у видимі неозброєним оком агрегати.

**Гемаглютиніни** – білкові виступи (фібри) на поверхні віріонів. Виконують функції рецепторів. Склеюють еритроцити різних видів тварин. Мають антигенну та протективну активності. Їх розрізняють за антигенною специфічністю, спектром еритроцитів, які аглютинуються, умовами аглютинації, властивістю елюції.

**Гемадсорбція** – явище прикріплення еритроцитів до інфікованих вірусами клітин (клітинного моношару). Використовуються в реакціях гемадсорбції та гальмування гемадсорбції для індикації та ідентифікації вірусів.

**Генетика вірусів** – генетичний апарат вірусів, представлений однією з чотирьох різновидів молекул НК: 1- або 2-нитковою РНК, 1-або 2-нитковою ДНК. Більшість вірусів має один суцільний або фрагментарний геном лінійної або замкнутої форми. Ретровіруси мають два ідентичних за складом геноми. Геном містить 3 – 150 генів. Крім того, в ньому є послідовності, що не несуть генетичної інформації. Гени поділяють на структурні (кодуєть синтез білків і входять до складу віріона) і функціональні, або регуляторні (змінюють метаболізм клітини-хазяїна і регулюють швидкість репродукції вірусу). Однориткові геноми мають дві полярності: позитивну, коли НК одночасно є матрицею для синтезу нових геномів та іРНК, і негативну, яка виконує лише функцію матриці. Віруси можуть збільшувати щільність генетичної інформації шляхом: 1) подвійного зчитування інформації з молекули іРНК; 2) зсування рамки зчитування; 3) сплайсингу; 4) транскрипції з частин НК, які перекриваються. Геном вірусу може змінюватися шляхом мутацій, рекомбінацій, негенетичних взаємодій

**Геноми вірусні** – сукупність генетичної інформації, закодованої в РНК або в ДНК вірусів. Організація геномів вірусних варіабельна: одні віруси мають суцільну молекулу НК, інші – кілька окремих молекул, що несуть різну або однакову інформацію, а в деяких геном складається з кількох сегментів молекул НК.

**Генотип** – сукупність діючих та репресованих генів, які входять до складу хромосомних та позачромосомних факторів спадковості індивідуума.

**Гібридизація** – об'єднання в одну молекулу одноритчастих НК або їхніх фрагментів, вірусів, які належать до різних видів (варіантів). Виникає у випадках наявності комплементарних послідовностей нуклеотидів. Важливий механізм мінливості вірусів. Використовується в реакціях молекулярної гібридизації для ідентифікації вірусів.

**Гібридні віруси** – віруси зі змішаним геномом, який утворився внаслідок міжмолекулярної гібридизації.

**Денатурація** – структурні зміни макромолекул (здебільшого незворотні) внаслідок сильного нагрівання, зміни рН середовища, хімічного оброблення. Порушення природної конфігурації супроводить зменшення розчинності, втратою біологічних властивостей, зниженням або, навпаки, підвищенням імуногенності, зміною структури антигенних детермінант.

**Додт-блот гібридизація** – метод виявлення вірусу, який полягає в іммобілізації вірусної НК на нітроцелюлозі з наступною гібридизацією її з комплементарною НК у якості зонда.

**Дрейф генів** – випадкова зміна генотипів (частот алелей), що виникає в невеликій поліморфній популяції при зміні поколінь.

**Еволюція вірусів** – підлягає загальним закономірностям еволюційного процесу органічної матерії. Особливістю еволюції вірусів є високі темпи, тісний взаємозв'язок та взаємний вплив з еволюцією хазяїнів. Особливо високі темпи еволюції у вірусів з фрагментарним геномом, РНК-вірусів, що утворюють ДНК-копію генома, вірусів з однитчастим РНК-овим геномом. У першому випадку вона визначається високою частотою рекомбінацій в разі змішаної інфекції, у другому і третьому – частими помилками за транскрипції генетичної інформації. У сучасний період темпи еволюції вірусів ще більше прискорилися внаслідок посилення тиску антропогенних факторів.

**Екотропні віруси** – віруси, що розмножуються в клітинах хазяїна близькородинних видів.

**Електронна мікроскопія** – метод дослідження морфології мікроорганізмів на різних етапах їх розвитку, взаємодії їх з хазяїнами, реакції на різні пошкоджувальні агенти, а також з метою діагностики вірусних інфекцій шляхом виявлення їх у патологічному матеріалі

**Ембріони курячі** – модель для лабораторного культивування вірусів. Використовують 4– 13-добові ембріони з добре вираженими судинами і рухливою тінню («оком»). Віруси або матеріал, що їх містить, вводять на

ХАО, в алантоїсну, амніотичну порожнину, в тіло та судини ембріона. Індикацію проводять за допомогою РГА, загибелі ембріонів, появи бляшок на ХАО, ідентифікацію – серологічними реакціями.

**Ендогенні провіруси** – віруси, які передаються від материнської клітини дочірній через геном так званім вертикальним шляхом.

**Зараження експериментальне** – штучне введення лабораторним тваринам досліджуваної культури мікроорганізмів, токсинів, матеріалу, в якому передбачається наявність мікробів або їх токсинів. У мікробіології застосовують для відтворення захворювання або його ознак, для встановлення етіологічного діагнозу, ідентифікації мікроорганізмів.

**Зворотна транскриптаза, ревертаза, РНК-залежна ДНК полімераза** – фермент, що утворює ДНК-копії у РНК-геномних вірусів. Трапляється в деяких РНК-вірусів, що мають одонитковий негативний геном. Забезпечує можливість інтеграції РНК-генома вірусів у хромосомну ДНК клітин-хазяїнів.

**Знезаражування** – спосіб звільнення об'єктів зовнішнього середовища від патогенних мікроорганізмів за допомогою методів дезінфекції та стерилізації.

**Зоовіруси** – віруси-паразити тварин.

**Зоозонози** – інфекційні захворювання, джерелом яких є інфіковані тварини. Розрізняють: 1) строгі зоозонози – інфекційні захворювання, які бувають лише серед тварин; 2) зооантропонози – інфекційні захворювання, які передаються від тварин людям.

***In vitro*** – в умовах пробірки.

***In vivo*** – в умовах живого організму.

**Ідентифікація вірусів** – лабораторний процес визначення систематичного положення невідомого штаму вірусів аж до виду або варіанту.

**Ізоляти природні** – штами вірусів, виділені з природних хазяїнів.

**Ізометричні віруси** – віруси, капсид яких побудований за кубоїдальним типом симетрії. Мають форму багатогранників, частіше – ікосаедра.

**Імунітет** – сукупність захисно-адаптаційних реакцій і пристосувань, спрямованих на збереження сталості антигенного складу внутрішнього середовища організму шляхом розщеплення, нейтралізації, блокування або вилучення паразитів, сторонніх клітин і речовин антигенної природи.

**Імунітет протівірусний** – сукупність захисноадаптаційних пристосувань, спрямованих на захист організму від ушкоджуючої дії вірусів. Загальні закономірності імунітету протівірусного аналогічні імунітету проти патогенів іншої природи. Особливості природного протівірусного імунітету полягають у великому значенні ареактивності клітин, наявності в секретах протівірусних інгібіторів, інших механізмів протівірусної дії комплементу і фагоцитів, у меншій захисній ролі нормальної мікрофлори, відсутності її в лізоциму, у руйнуванні інфікованих вірусом клітин натуральними кілерами. Внутрішньоклітинні форми вірусу спричинюють цитотоксичний варіант клітинної імунної відповіді, яка спрямована проти інфікованих вірусом клітин. Позаклітинна форма вірусу індукує гуморальну імунну відповідь. Утворені внаслідок цього антитіла блокують прикріплення віріонів до мембран сприйнятливих клітин і знижують їх токсичну дію

**Імуноферментний метод із застосуванням імуносорбенту** – метод виявлення антитіл або антигена, за якого фермент використовується як носій. Інтенсивність перетворення субстрату пропорційна вмісту ферменту і концентрації досліджуваного компонента (антитіл або антигена).

**Індикація вірусів** – лабораторний процес встановлення наявності не ідентифікованих вірусів у досліджуваному матеріалі або в системі культивування вірусів (перевірка наявності збудника в зразках). Здійснюється шляхом електронної мікроскопії, виявлення цитопатичної дії та утворення включень, реакціями гемаглютинації, гемадсорбції, гемолізу, наявності бляшок на ХАО курячого ембріона та культурі клітин під агаровим покривом, за ознаками експериментальної інфекції.

**Інтеграція** – процес включення вірусної НК в хромосому ДНК клітини-хазяїна.

**Капсид вірусів** – порожнинна білкова структура, в порожнині якої знаходиться вірусний геном (нуклеоїд). Утворений з одного, рідше – двох шарів білкових субодиниць (капсомерів) за спіральним або кубоїдальним типом симетрії, які утримуються під дією міжмолекулярних та ковалентних сил. У полігеномних вірусів кожний геном (фрагмент) знаходиться в своєму капсиді. Капсиди складних вірусів виконують функції стабілізації генома та його захист від зовнішніх ушкоджень, у простих вірусів, крім того, – рецепторну та ферментативну функції.

**Класифікація вірусів** – віруси виділені в самостійне царство *Vira* разом з вірусоподібними організмами – віроїдами та пріонами. Описано 2430 самостійних вірусів, які поділені на 73 родини та групи. Більшість РНК-геномних вірусів–паразитів людини належать до родин пікорна-, тога-, флаві-, корона-, параміксо-, ортоміксо-, рабдо-, арена-, ретровірусів. Серед ДНК-геномних вірусів у людини паразитують представники родин парво-, папова-, адено-, іридо-, гепадна-, герпес- та поксвірусів. Родини поділяють на роди, роди – на види, види – на варіанти (типи).

**Клон** – це вірус, популяція якого походить від одного віріону і представляє собою сукупність генетично однорідних вірусних часток.

**Культура тканин:** 1) невдалий синонім культури клітин; 2) синонім органної культури; 3) переживаюча культура суспензованих у поживному середовищі шматочків подрібненої тканини, або «експлантатів» тканин, оточених згустком плазми. На периферії шматочків клітини починають рости, що можна використати для культивування вірусів. Тепер застосовується рідко в яких групах виділяють таксони підродин та підродів. Правила номенклатури такі самі, як у біологічній систематиці

**Ліофілізація** – метод висушування матеріалу із замороженого стану під вакуумом. У мікробіології застосовують для довгострокового зберігання культур мікроорганізмів, живих вакцин, плазми й сироватки крові та препаратів з них.

**Локалізація** – місце знаходження мікробного вогнища, первинне або вторинне місце знаходження збудника хвороби в тілі хазяїна.



**Макрофаги** – основний тип клітин системи мононуклеарних фагоцитів. Це великі (10–24 мкм) довгоіснуючі клітини з добре розвинутими лізосомальним та мембранним апаратами. Фіксовані макрофаги локалізуються в дихальних шляхах (альвеолярні), очеревині (перитонеальні), печінці (купфферівські), селезінці, та лімфатичних вузлах. Рухливі макрофаги мігрують у сполучно-тканинні прошарки усіх тканин, особливо запалених.

**Матрац** – плоска скляна посудина ємністю в 1,5 л або більше, яка використовується для накопичення біомаси мікробів.

**Мікромметр, мкм** – одиниця виміру довжини, що дорівнює  $10^{-6}$ м

**Мінливість** – властивість, протилежна спадковості. Мінливість вірусів може бути обумовлена мутацією генів, сполученням їх при рекомбінації і різному прояві ознак, що залежать від зовнішніх умов (модифікаційна мінливість).

**Мікроскоп електронний** – збільшувальний пристрій, який відрізняється від світлового мікроскопа більшою роздільною здатністю (близько 0,001 мкм), використанням замість видимого світла пучка електронів, а замість оптичних лінз – електромагнітних.

**Мікроскоп люмінесцентний** – складний оптичний пристрій, призначений для дослідження первинно- або вторинно-флюоресціюючих об'єктів, невидимих неозброєним оком. Для освітлення об'єкта використовують ультрафіолетові промені.

**Мікроскоп світловий** – складний оптичний пристрій, призначений для спостереження за живими й неживими об'єктами та їхніми структурними елементами, невидимими неозброєним оком. Для освітлення об'єкта використовують природне (розсіяне) світло або штучне освітлення.

**Мікроскопія** – дослідження за живими та неживими об'єктами та їхніми структурними елементами за допомогою складного оптичного пристрою.

**Мікроскопія в світловому мікроскопі імерсійна:** 1) мікроскоп установлюють у робоче положення; 2) на столик мікроскопа кладуть мікропрепарат; 3) наводять освітлення; 4) за малого збільшення знаходять

підходяще для мікроскопії поле зору; 5) піднімають тубус, наносять на обране місце краплю імерсійної олії; 6) поворотом револьвера приводять у робоче положення імерсійний об'єктив; 7) фронтальну лінзу об'єктива під контролем ока опускають у краплю олії і, дивлячись в окуляр, обережно піднімають тубус. За появи зображення переносять руку на мікрогвинт і установлюють чітке зображення.

**Мікроскопія люмінесцентна** – дослідження первинно- або вториннофлюоресціюючих об'єктів у спеціальному люмінесцентному мікроскопі або в люмінесцентній приставці до світлового мікроскопа.

**Мікроскопія у фазово-контрастному мікроскопі** – ґрунтується на перетворенні змін по фазі, що виникають під час проходження світлової хвилі через об'єктиви і вловлюються оком.

**Мікрофаги** – лейкоцити поліморфно-ядерні (нейтрофіли, базофіли, еозинофіли).

**Мутант** – організм, у якого внаслідок мутації виникли нові порівняно з батьківською формою ознаки або відрізняється від польового типу за відомими генетичними ознаками.

**Нейротропність** – властивість вірусів розмножуватися переважно в клітинах нервової системи, зумовлене постійною присутністю на їхній поверхні рецепторів, комплементарних рецепторам вірусів, або появою таких рецепторів під час хвороби. Популяції вірусів високо гетерогенні та мінливі за цією властивістю.

**Нейтралізація вірусів** – втрата вірусами інфекційної активності внаслідок дії будь-яких факторів, напр., антитіл. Використовується в реакції нейтралізації

**Неповні віруси** – віруси, віріони яких позбавлені частини генома, що призводить до втрати ними інфекційної активності. Певна частина неповних вірусів є в популяції будь-яких вірусів. Вона більша у вірусів, які мають фрагментарний геном, а також у випадку серійних пасажів та множинної інфекції.

**Нозологія** – вчення про етіологію, патогенез, патоморфологію, клініку, епідеміологію хвороб, мета якого – за сукупністю патологічних станів виділити конкретні захворювання, які називаються нозологічними формами.

**Номенклатура вірусів** – перелік вірусів, що підлягають принципам та правилам біологічної систематики.

**Нуклеокапсид** – структура віріона, яка складається з нуклеоїду та капсиду, який його оточує.

**Оболонка вірусів** – поверхнева структура, яка складається у простих вірусів із капсиду, а в складних вірусів – із капсиду та суперкапсиду.

**Онкогенні віруси** – РНК- та ДНК-геномні віруси, які призводять до розвитку злоякісних пухлин у ссавців, птахів та інших хребетних тварин, зокрема людини.

**Онкогенність вірусів** – властивість вірусів перетворювати нормальну клітину на пухлинну. Характерна для онкогенних та деяких інфекційних вірусів.

**Паліндромні послідовності** – унікальна послідовність нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), що містять однакові нуклеотиди, які однаково читаються в обох напрямках (якщо читати їх у напрямку 5-3 на одному ланцюгу та в напрямку 5-3 на другому, комплементарному першому ланцюгу).

**Патогенез** – механізм виникнення й розвитку хвороби. У патогенезі інфекційного захворювання беруть участь пошкоджуючі та захисно-приспосувальні реакції, які залежать від збудника захворювання, фізіологічного стану та реактивності макроорганізму. Локалізація збудника, його поширення, тривалість виділення з організму, характер імунологічних реакцій дають змогу будувати схеми мікробіологічної діагностики захворювання та його антимікробної терапії.

**Патогенність вірусів** – видова потенційна здатність вірусів спричинювати інфекційний процес у своїх хазяїнів. Контролюється, як правило, декількома генами, що забезпечують прикріплення віріона до клітини, проникнення його в цитоплазму клітини, блокаду клітинного генома,

синтез компонентів вірусу, вихід нової генерації вірусів із клітини, який здебільшого призводить до лізису клітини. Інфікована вірусом клітина може загинути також внаслідок індукції імунної відповіді з утворенням цитотоксичних лімфоцитів та антитіл. Патогенність проявляється також у токсичній дії віріонів

**Пепломери, фібри** – ліпопротеїдні або глікопротеїдні виступи суперкапсиду вірусів, які виконують рецепторну або іншу функцію.

**Пеплос** – 1) зовнішня частина суперкапсиду вірусів, яка складається з пепломерів; 2) іноді застосовують як синонім суперкапсиду.

**Персистенція вірусів** – довготривале вегетування або існування вірусу в організмі природного хазяїна або штучній системі для культивування вірусів. Проявляється в латентній, хронічній або повільній маніфестній інфекції організму. У випадках маніфестної інфекції вірус призводить до хронічної малопродуктивної інфекції сприйнятливих клітин без множинної їхньої загибелі. За латентної інфекції геном вірусу або інтегрує в геном хазяїна, або кілька копій генома у вигляді епісом знаходяться у цитоплазмі клітини.

**Позитивний геном, плюс-геном** – однопічасті РНК- або ДНК-геноми вірусів, які виконують функції матриці для синтезу нових геномів та одночасно іРНК

**Полімерази вірусні** – ферменти, які каталізують процес синтезу НК з рибонуклеозидтрифосфатів або дезоксинуклеозидтрифосфатів на матричній НК. Розрізняють ДНК-залежну ДНК-полімеразу, РНК-залежну РНК-полімеразу, ДНК-залежну РНК-полімеразу та РНК-залежну ДНК-полімеразу, які синтезують відповідно молекули ДНК, РНК, іРНК, ДНК-копію РНК-геномних вірусів. Останній тип полімераз називається зворотною транскриптазою. Полімерази одних вірусів входять до складу віріона, інших – утворюються після проникнення вірусу в клітину під контролем вірусного генома. У вірусів з фрагментарним, поліплоїдним геномом є кілька полімераз.

**Поліплоїдія** – явище, коли в складі віріону є два ідентичних геноми, два або більше різних геномів, один геном, який містить генетичну інформацію двох вірусів.

**Провірус** – латентна (прихована) неінфекційна форма існування вірусу або помірного бактеріофага (профага) в клітині.

**Противірусні інгібітори:** 1) мукопротеїди та ліпопротеїди біологічних рідин, які блокують процес прикріплення вірусів до клітинних мембран; 2) хімічні речовини, які гальмують синтез біомолекул, що входять до складу віріона. Для інгібіції ДНК використовують фтордезоксидуридин, аміноптерин, арабінозиднуклеозиди тощо; РНК – актиноміцин Д, альфа-аманітин тощо; білка – глутаримідні антибіотики, пуроміцин, лактаміцин тощо; мітозу – колхіцин та колцемід; цитокінезу – цитохалазин тощо

**Репарація** – процес відновлення дефектів у геномі, що здійснюється спеціальною системою ферментів.

Віруси не мають власної системи репарації. Репарація генома в них здійснюється механізмами реактивації

**Реплікація** – процес утворення нових молекул НК, що здійснюється полімеразами. Матрицями для реплікації ДНК є одностричкові молекули НК з позитивною полярністю.

**Респіраторні віруси** – численна різноманітна група вірусів, місцем розмноження яких є дихальні шляхи.

**Рецептори вірусні** – морфологічні субодиниці віріонів ліпо- або глікопротеїдної природи, які виконують функцію адсорбції віріонів на поверхні сприйнятливої клітини. Взаємодія відбувається за комплементарним типом. Беруть участь у процесах вірусної інфекції клітини, лізису, злиття, аглютинації клітин хазяїн

**Рецептори клітин для вірусів** – білки поверхні клітини, на яких відбувається специфічне зв'язування віріонного білка (вірусного рецептора, антирецептора), за яким віруси проникають у клітину. Визначають тканинний тропізм вірусів. У частини клітин рецептори

відсутні, у другої частини вони недосяжні для вірусу, що робить їх несприйнятливими до вірусів.

**Реплікація ДНК** – процес самовідтворення молекул нуклеїнових кислот шляхом копіювання, передавання інформації від ДНК до ДНК, або від РНК до РНК.

**Риновіруси** – рід родини пікорнавірусів, який відрізняється від інших пікорнавірусів тропізмом до дихальних шляхів. Лабільний за рН 7. Термостабільний за температури 55°C. Культивують на культурах клітин людини (Н-штами) і мавп (М-штами), утворюючи в умовах підвищеної аерації та підвищеної температури вогнищеве ЦПД за поліморфноклітинним типом. Виділяють 113 сероварів риновірусів людини і 2 – коней та великої рогатої худоби. Спричинюють гостру заразну нежить. Знаходять в РІФ, виділенням культури, постановкою РЗК та РН.

**РНК-полімераза II** – еукаріотичний ензим, що грає центральну роль у процесі транскрипції протеїн-кодуєчих генів.

**Розмноження вірусів** – процес утворення нової генерації вірусів, подібної до вихідної. Відбувається багатоваріантно в живих метаболічно активних клітинах тварин, рослин, бактерій, які є хазяїнами цього виду вірусу. Розмноження вірусів у загальних рисах складається з: 1) прикріплення віріона до рецепторів мембран клітин хазяїна; 2) проникнення віріона або вірусного генома в клітину-хазяїна; 3) звільнення генома від оболонок; 4) гальмування активності генома хазяїна; 5) множинна реплікація вірусного генома; 6) синтезу пула структурних білків вірусу; 7) збирання віріонів; 8) виходу дочірніх віріонів з клітини-хазяїна. У разі гострої продуктивної інфекції клітина-хазяїн гине під час виходу віріонів, у разі хронічної може жити і навіть більш менш тривалий час виконувати властиві їй функції (залежно від виду інфекції).

**Сегментований геном** – геном, що складається з кількох сегментів (молекул) віріонної НК. Кожний сегмент кодує синтез одного, рідше – двох вірусних білків.

**Серин** – одна з амінокислот, що утворюють білки.

**Серологічна діагностика вірусних інфекцій** – сукупність серологічних реакцій, які використовують для встановлення наростання титру антитіл до гаданого збудника в сироватці хворих людей у процесі захворювання і, отже, встановлення етіологічного діагнозу. Належить до пізніх методів діагностики.

**Серологічні реакції** – пробірочні реакції специфічної взаємодії антигенів та антитіл. Використовують для ідентифікації антитіл та антигенів, а також для визначення їх кількості (концентрації) і однорідності. У вірусології застосовують РГГА, РН, РЗК, РІФ, ІФА, РІА, РП, ІЕМ, реакцію гемадсорбції, зустрічний імуноелектрофорез.

**Складання віріонів** – високоспецифічний процес взаємодії білкових і нуклеїнових молекул, що призводить до утворення віріона. У простих РНК-геномних вірусів з кубічною або спіральною симетрією складання віріонів полягає у взаємодії вірусного генома з капсидними білками за допомогою реплікативного комплексу. У складних РНК-геномних вірусів нуклеокапсид утворюється так само, як у простих вірусів. Формування суперкапсиду – складний багатоступеневий процес, який відбувається в цитоплазматичній мембрані або в спеціальних мембранних структурах. У складних ДНК-геномних вірусів спочатку утворюються окремо капсид та нуклеоїд, а потім нуклеоїд вноситься в порожній капсид. Подальша добудова віріона відбувається в цитоплазматичній мембрані або ендоплазматичному ретикулумі.

**Спадковість** – це властивість організмів забезпечувати матеріальну і функціональну наступність між поколіннями, а також обумовлювати специфічний характер індивідуального розвитку.

**Суперкапсид** – зовнішня оболонка складних вірусів. Розміщується поверх капсиду. Складається з мембранного білка, одного-двох шарів ліпідів і пеплосу. У процесі оброблення ефіром руйнується. Виконує функцію захисту генома, прикріплення до сприйнятливої клітини і проникнення в її цитоплазму. Визначає багато властивостей вірусів (гемаглютинацію,

гемадсорбцію, злиття клітин, чутливість до ушкоджувальних факторів тощо).

**Таксономія вірусів** – за сучасною універсальною системою для таксономії вірусів умовно вибрано три ієрархічні рівні: родина, рід, вид. Внутрішньовидові таксони позначені як підвид, тип, варіант, штам. Основним критерієм для об'єднання вірусів в одну родину є спільність походження. Критерії для виділення родів численніші і в різних родинях часто неоднакові. Необхідність таксона «вид» визнають усі, але у більшості родів такого поділу не зроблено. Головними таксономічними критеріями є тип НК (РНК, ДНК), наявність зовнішньої оболонки (суперкапсиду – є чи немає), форма віріонів (ізометрична, паличкоподібна, кулеподібна, змішана), структура генома (позитивний, негативний, безперервний, фрагментарний, моно-, ди-, мультипартидний). Для підвидових таксонів використовують також антигенну структуру, коло хазяїнів тощо.

**Тип** (серотип) визначають за нейтралізацією інфекційної активності. Наприклад, вірус інфекційної катаральної гарячки овець має 24 серотипи, а вірус африканської чуми коней – 10 серотипів.

**Тип симетрії** – спосіб розміщення капсомерів у капсиді. За спірального типу симетрії капсомери розташовуються вздовж лінійно витягнутої молекули НК, за кубоїдального типу симетрії вони утворюють багатогранну структуру типу ікосаедра, октаедра, додекаедра. У обох випадках усередині капсиду утворюється порожнина, в якій розміщується вірусний геном.

**Титр вірусу:** 1) кількість вірусів в одиниці об'єму (як правило, в 1 мл) суспензії. Підраховують в електронному мікроскопі або методом бляшок на культурі клітин. У першому випадку виявляють усі віріони, у другому – тільки інфекційні; 2) кількість інфекційних одиниць, що містяться в 1 мл вірусної суспензії. Визначають шляхом зараження десятиразовими розведеннями матеріалу тварин, курячих ембріонів, культур клітин. За титр вірусу приймають найбільше розведення, що спричинило локальне



або загальне ураження тест-системи. У обох випадках титр вірусу виражають у вигляді десяткового логарифму.

**Токсичність вірусів** – явище порушення метаболізму або загибелі клітин внаслідок множинної адсорбції віріонів на їхніх мембранах. На відміну від ЦПД, не пов'язана з розмноженням вірусів у клітині і може проявитися щодо будь-яких типів клітин.

**Транскрипція** – процес перенесення генетичної інформації з генома на іРНК. Здійснюється полімеразами. У плюс РНК-геномних вірусів геномна РНК виконує функції і матриці і іРНК.

**Тропізм вірусів** – властивість вірусів розмножуватись у якомусь одному (монотропізм) або кількох (пантропізм) типах клітин організму хазяїна. Зумовлена тим, що для першого обов'язкового етапу розмноження вірусів (прикріплення до клітинних мембран) необхідна комплементарність рецепторів вірусу та клітини. Спектр тропізму вірусів іноді розширюється у процесі хвороби.

**Фенотип вірусу** – не є його постійною властивістю, може змінюватися як у результаті його мутацій, так і під впливом зовнішніх умов репродукції.

**Ферменти вірусів** – до складу віріонів багатьох, особливо складних вірусів, входять полімерази, що руйнують оболонку клітини-хазяїна та модифікують кінці іРНК. У процесі реалізації вірусного генома у клітині синтезується ряд ферментів з такими самими або іншими функціями. Проте набір ферментів вірусів недостатній для самостійного позаклітинного розмноження. У синтезі біополімерів вірусу велику участь беруть ферменти клітини-хазяїна.

**Цитолітична дія вірусів** – варіант ЦПД, який полягає у лізисі клітин-хазяїнів. Є наслідком розмноження вірусів або цитолітичною дією ферментів віріона.

**Цитопатична дія вірусів, ЦПД** – деструктивні зміни окремих клітин та клітинного моношару, що виникають внаслідок продуктивної вірусної інфекції клітин і цитотоксичної дії віріонів. У клітинному моношарі ЦПД проявляється у формі суцільної чи вогнищевої круглої або

поліморфноклітинної дегенерації, утворенні багатоядерних клітин або клітинних симпластів, а також у проліферативному розростанні клітин. У уражених вірусом клітинах ЦПД проявляється пікнозом ядра, маргінацією та зернистістю хроматину, появою включень, тілець, кристалів; у цитоплазмі з'являються вакуолі, настає зморщування та дегенерація клітин. ЦПД використовують для індикації та ідентифікації вірусів.

**Фактори ініціації трансляції** – білки, головною функцією яких є забезпечення початку (ініціації) трансляції, тобто синтезу нового поліпептидного ланцюга.

**Фенотип** – це сукупність усіх зовнішніх і внутрішніх ознак і функцій даного вірусу. Фенотипічні властивості вірусу можуть бути встановлені морфологічними і серологічними методами.

**Фрагмент Оказакі** – відносно короткі фрагменти ДНК, які утворюються на ланцюжку, що відстає, протягом реплікації ДНК.

**Штам** – це вірус, виділений з природної вірусної популяції від заражених господарів або об'єктів навколишнього середовища. Фактично штами називають різні дикі типи одного вірусу, які адаптовані до лабораторних умов. Наприклад, штам Гіхе вірусу сказу.

## ПРИКЛАДИ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ ДЛЯ САМОПЕРЕВІРКИ ЗНАНЬ

1. Капсид вірусу побудовано з:

1. віріонів
2. нуклеотидів
3. пепломерів
4. капсомерів
5. гліколіпідів

2. Зовнішня оболонка складних віріонів – це:

1. матрикс
2. капсид
3. нуклеокапсид
4. суперкапсид
5. нуклеоїд

3. Зовнішня оболонка простих віріонів – це:

1. матрикс
2. капсид
3. серцевина
4. пеплос
5. суперкапсид

4. У складних віріонів може існувати три оболонки:

1. матрикс
2. капсид
3. серцевина
4. суперкапсид
5. пеплос

5. У складних віріонів, які не мають серцевини і великої кількості пепломерів, існують такі оболонки:

1. матрикс
2. капсид
3. нуклеокапсид
4. суперкапсид
5. пеплос

6. Максимальна кількість оболонок у простих віріонів :

1. три
2. дві
3. чотири
4. одна
5. оболонки відсутні

7. Максимальна кількість оболонок у складних віріонів :

1. три
2. дві

3. чотири
4. одна
5. оболонки відсутні

8. Окрему вірусну частинку можна назвати:

1. вірус
2. клітина
3. віріон
4. набір органоїдів
5. геном

9. Білкова оболонка простого віріону з серцевиною називається

1. матрикс
2. капсид
3. нуклеокапсид
4. суперкапсид
5. пеплос

10. Білкова оболонка простого віріону без серцевини називається

1. матрикс
2. капсид
3. нуклеокапсид
4. суперкапсид
5. пеплос

11. Речовини мембрани клітини-хазяїна входять до складу

1. матриксу
2. капсиду
3. нуклеокапсиду
4. суперкапсиду
5. серцевини

12. Комплекс нуклеїнової кислоти віріону з внутрішніми білками називається

1. матрикс
2. капсид
3. нуклеокапсид
4. суперкапсид
5. серцевина

13. Білки капсиду віріонів разом з нуклеїновою кислотою – це

1. матрикс
2. серцевина
3. нуклеокапсид
4. пеплос
5. геном

14. Якщо білок серцевини безпосередньо зв'язан з геномом – це білок, асоційований з

1. нуклеїновою кислотою
2. матриксом
3. нуклеотидом
4. пеплосом
5. нуклеокапсидом

15. Кожен капсомер простого віріону складається з:

1. 1-2 типів молекул білка
2. 1-3 типів молекул ліпідів
3. 1-5 типів молекул нуклеїнових кислот
4. 1-5 типів молекул білка
5. 2-3 типів молекул вуглеводів

16. Кожен капсомер складного віріону складається з:

1. 1-2 типів молекул білка
2. 1-3 типів молекул ліпідів
3. 1-2 типів молекул нуклеїнових кислот
4. 1-5 типів молекул білка
5. 2-3 типів молекул вуглеводів

17. Віріони хребетних мають декілька типів симетрії:

1. 2
2. 3
3. 4
4. 3-4
5. 1-2

18. Для віріонів, що вражають тварину та людину, найменш характерний такий тип симетрії як

1. складна
2. кубічна
3. спіральна
4. циліндрична
5. симетрична

19. Більша частина віріонів хребетних має такий тип симетрії:

1. складна
2. тільки кубічна
3. тільки спіральна
4. спіральна і кубічна
5. ікосаедрична

20. Тварин та людину найчастіше вражають віріони із

1. складною
2. кубічною та спіральною

3. спіральною та складною
4. циліндричною та складною
5. кубічною та складною

21. Виступи ліпопротеїнової оболонки складного віріона мають назву

1. шипи
2. нуклеокапсиди
3. пепломери
4. капсомери
5. пептиди

22. Пепломери найчастіше мають таку форму:

1. паличковидну
2. кулясту
3. звивисту
4. тороїдальну
5. трапецієвидну

23. Дефектні віріони не мають

1. всього геному
2. частини геному
3. суперкапсиду
4. матриксу
5. капсиду

24. Простий віріон з нуклеокапсидом має однаковий діаметр у

1. віріона і геному
2. віріона і нуклеокапсиду
3. віріона і суперкапсиду
4. геному і нуклеокапсиду
5. віріону і матриксу

25. У складних вірусів діаметр віріону більший, ніж діаметр

1. нуклеокапсиду.
2. капсиду
3. геному
4. матриксу
5. суперкапсиду

26. Одною з функцій капсиду є захист

1. внутрішніх білків віріону
2. геному віріону
3. суперкапсиду віріону
4. матриксу віріону
5. пепломерів віріону

27. Спільна риса всіх вірусів з оболонками - це наявність
1. геному
  2. серцевини
  3. пеплосу
  4. суперкапсиду
  5. нуклеокапсиду
28. Спільна риса всіх безоболонкових вірусів - це наявність
1. геному
  2. матриксу
  3. капсиду
  4. пеплосу
  5. суперкапсиду
29. Головною функцією суперкапсиду є
1. захист віріону
  2. прикріплення до клітини-хазяїна
  3. надання форми віріону
  4. формування типу симетрії віріону
  5. передача спадкової інформації
30. Функція пепломерів полягає в
1. передачі інформації
  2. захисті віріону
  3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна
  4. прикріпленні до ядра
  5. прикріплення до рибосом клітини-хазяїна
31. Функція геному полягає в
1. передачі інформації
  2. захисті віріону
  3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна
  4. захисті серцевини
  5. захисті матриксу
32. Функція матриксу полягає в
1. передачі інформації
  2. формуванні зовнішнього вигляду віріона
  3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна
  4. прикріпленні до ядра
  5. здійсненні ферментативних реакцій при розмноженні віріонів
33. Функція серцевини полягає в
1. передачі інформації
  2. захисті генома віріону
  3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна

4. прикріпленні до ядра
5. здійсненні ферментативних реакцій при розмноженні віріонів

34. Функція нуклеокапсиду простого віріона полягає в

1. передачі інформації
2. захисті віріону
3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна
4. прикріпленні до ядра
5. формуванні вигляду віріона

35. Функція нуклеокапсиду складного віріона полягає в

1. передачі інформації
2. захисті геному віріону
3. прикріпленні до мембрани клітини-хазяїна
4. формуванні внутрішньої структури віріона
5. здійсненні певних процесів при розмноженні віріонів

1. Геном віріона складається з таких нуклеїнових кислот:

1. тільки ДНК
2. тільки РНК
3. ДНК та інформаційна РНК
4. ДНК або РНК
5. тільки транспортна РНК

2. Мономером нуклеїнової кислоти є

1. ген
2. нуклеотид
3. триплет
4. амінокислота
5. олігопептид

3. Азотисті основи, які рідко зустрічаються в геномі віріону називаються

1. мінорними
2. піримідиновими
3. антикварними
4. пуриновими
5. нуклеотидними

4. Будь-який нуклеотид має такі компоненти:

1. залишок фосфорної кислоти
2. поліцукор
3. моноцукор
4. дипептид
5. азотиста основа

5. До складу нуклеїнових кислот вірусів входять такі вуглеводи:



1. рибоза
  2. манноза
  3. лактоза
  4. дезоксирибоза
  5. арабіноза
6. До складу нуклеїнових кислот вірусів входить залишок такої неорганічної кислоти:
1. соляна
  2. сірчана
  3. азотна
  4. фосфорна
  6. плавікова
7. До складу нуклеїнових кислот вірусів входять такі азотовмісні органічні сполуки:
1. пурини
  2. поліаміни
  3. пептиди
  4. піримідини
  5. ауксини
8. За хімічним складом ДНК та РНК розрізняються наявністю різних
1. моноцукрів
  2. азотистих основ
  3. амінокислот
  4. неорганічних кислот
  5. поліцукрів
9. Синонімом терміну “полінуклеотидний ланцюг” у віріонів є
1. геном
  2. ДНК
  3. РНК
  4. нуклеотид
  5. ядро
10. Розміри молекул вірусних нуклеїнових кислот вимірюються в
1. мікрометрах
  2. міліметрах
  3. греях
  4. дальтонах
  5. нанометрах
11. Маса молекул вірусних нуклеїнових кислот вимірюються в
1. мікрометрах
  2. міліметрах
  3. греях

4. дальтонах
5. нанометрах

12. Просторова відповідальність пар азотистих основ в дволанцюгових молекулах ДНК та РНК вірусів називається

1. комплементарність
2. полярність
3. трансмісивність
4. реплікативність
5. транзитивність

13. Вірусні нуклеїнові кислоти кодують вірусні

1. прості білки
2. ліпіди
3. вуглеводи
4. спирти
5. складні білки

14. Нуклеїнові кислоти вірусів розрізняються за

1. принципом побудови нуклеотида
2. будовою ланцюга
3. наявністю залишків різних неорганічних кислот
4. функціями
5. формою молекул

15. За формою молекул вірусний геном може бути

1. кільцевим
2. лінійним
3. ікосаедричним
4. сегментованим
5. сферичним

16. За кількістю ланцюгів нуклеїнових кислот вірусний геном може бути

1. односпіральним
2. двоспіральним
3. фрагментованим
4. розірваним
5. багатоспіральним

17. У вірусів, геном яких складається з декількох окремих молекул нуклеїнової кислоти, він називається

1. сегментованим
2. односпіральним
3. фрагментованим
4. розірваним
5. багатоспіральним

18. РНК – вмісні віруси з фрагментованим геномом називаються

1. ретровіруси
2. диплорнавіруси
3. амбісенс-віруси
4. аденовіруси
5. поксвіруси

19. Наявність фрагментованого геному – це особливість будови

1. РНК-вірусів
2. ДНК-вірусів
3. всіх віріонів
4. +ДНК-вірусів
5. – ДНК-вірусів

20. РНК- вмісні геноми

1. мають 50 % вірусів
2. мають 20 % вірусів
3. мають 15 % вірусів
4. мають 80 % вірусів
5. мають тільки віруси комах

21. ДНК-вмісні геноми

1. мають 50 % вірусів
2. мають 20 % вірусів
3. мають 15 % вірусів
4. мають 80 % вірусів
5. мають тільки бактеріофаги

22 Односпіральні ДНК-вмісні вірусні геноми мають або позитивну, або негативну

1. комплементарність
2. послідовність
3. трансмісивність
4. полярність
5. направленість

23. РНК – вмісні односпіральні віруси поділяються на 2 групи:

1. віруси з позитивним геномом
2. віруси з негативним геномом
3. віруси з полярним геномом
4. віруси з комплементарним геномом
5. віруси з неполярним геномом

24. РНК вірусів з позитивним геномом має властивості

1. інформаційної РНК
2. транспортної РНК
3. ядерної ДНК
4. мітохондріальної ДНК
5. матричної РНК

25. При проникненні в клітину-хазяїна РНК-вірус з позитивним геномом одразу взаємодіє з

1. мембраною
2. ядром
3. рибосомою
4. лізосомою
5. мітохондрією

26. В чутливій клітині віруси з позитивним геномом здатні швидко розпочати синтез

1. суперкапсиду
2. білка
3. ДНК
4. вуглеводів
5. ліпідів

27. Інфекційна структура вірусів з негативним геномом - це РНК в комплексі з

1. вуглеводами
2. білками
3. ліпідами
4. коферментами
5. ДНК

28. Білки вірусів з негативним геномом в клітині-хазяїні виконують функції

1. вуглеводів
2. ферментів
3. ліпідів
4. коферментів
5. нуклеотидів

29. Структурні білки віріонів не виконують таких функцій:

1. захист нуклеїнової кислоти від пошкоджуючих факторів
2. збереження спадкової інформації
3. проникнення вірусу в чутливу клітину
4. взаємодія з мембраною чутливої клітини
5. кодування амінокислотної послідовності вірусних ферментів

30. Неструктурні білки віріонів виконують такі функції:

1. захист нуклеїнової кислоти від пошкоджуючих факторів
  2. руйнування вірусу
  3. взаємодія з мембраною чутливої клітини
  4. ферментативні
  5. руйнування клітини-хазяїна
31. В зрілих віріонах білки входять до
1. пепломерів
  2. фосфоліпідів
  3. матриксу
  4. капсиду
  5. серцевини
32. Прості віріонні білки розрізняються за:
1. будовою;
  2. участю в репродукції віріонів
  3. наявністю азотистих основ
  4. наявністю поліцукрів
  5. можливістю виділення молекул конкретного білка із вірусного матеріалу
33. Склад ліпідів віріона залежить від
1. ліпідного складу мембрани клітини-хазяїна
  2. амінокислотного складу пепломерів
  3. амінокислотного складу білків капсиду
  4. структури геному вірусу
  5. від температури тіла хазяїна
34. Функціями ліпідів є:
1. ізоляція внутрішнього шару віріонів від речовин зовнішнього середовища.
  2. стабілізація структури віріона
  3. утримання та взаємодія пепломерів.
  4. забезпечення перших етапів взаємодії з клітиною-хазяїном.
  5. Передача спадкової інформації
35. Вуглеводами віріонів можуть бути
1. рибоза або дезоксирибоза
  2. фруктоза сахароза
  3. нейраміновою кислота
  4. лимонна кислота
  5. глюкозамін

1. Згідно сучасної класифікації всі відомі віруси розподілено в
  1. 10 родин
  2. 15 родин
  3. 5 родин
  4. 28 родин
  5. 8 родин
  
2. В сучасній класифікації вірусів до РНК-вмісних належать
  1. 3 родини
  2. 15 родин
  3. 8 родин
  4. 18 родин
  5. 4 родини
  
3. В сучасній класифікації вірусів до ДНК-вмісних належать
  1. 7 родин
  2. 5 родин
  3. 8 родин
  4. 10 родин
  5. 2 родини
  
4. Згідно сучасної класифікації безоболонкові РНК-вмісні віруси належать
  1. до 7 родин
  2. до 5 родин
  3. до 6 родин
  4. до 11 родин
  5. до 4 родин
  
5. Згідно сучасної класифікації безоболонкові ДНК-вмісні віруси належать
  1. до 7 родин
  2. до 5 родин
  3. до 8 родин
  4. до 11 родин
  5. до 4 родин
  
6. Згідно сучасної класифікації оболонкові ДНК-вмісні віруси належать
  1. до 7 родин
  2. до 3 родин
  3. до 8 родин
  4. до 11 родин
  5. до 5 родин
  
7. Згідно сучасної класифікації оболонкові РНК-вмісні віруси належать
  1. до 7 родин

2. до 3 родин
3. до 8 родин
4. до 11 родин
5. до 4 родин

8. Розміри всіх безоболонкових вірусів хребетних знаходяться в інтервалі

1. від 20 до 100 нм
2. від 10 до 30 нм
3. від 120 до 300 нм
4. від 70 до 90 нм
5. від 100 до 400 нм

9. Максимальні розміри складних ДНК-вмісних вірусів

1. 100 нм
6. 30 нм
7. 300 нм
8. 450 нм
5. від 100 до 400 нм

10. Максимальні розміри (250-350 нм) мають

1. всі віруси
2. РНК-вмісні з оболонками
3. ДНК-вмісні з оболонками
4. РНК-вмісні без оболонок
5. ДНК-вмісні без оболонок

11. Мінімальні розміри (20-30 нм) мають

1. всі віруси
2. РНК-вмісні з оболонками
3. ДНК-вмісні з оболонками
4. РНК-вмісні без оболонок
5. ДНК-вмісні без оболонок

12. РНК-вмісні безоболонкові віруси мають

1. спіральний тип симетрії
2. складний тип симетрії
3. кубічний тип симетрії
4. квадратний тип симетрії
5. фаговий тип симетрії

13. ДНК-вмісні безоболонкові віруси хребетних мають

1. спіральний тип симетрії
2. складний тип симетрії
3. кубічний тип симетрії
4. квадратний тип симетрії
5. фаговий тип симетрії

14. РНК-вмісні оболонкові віруси найчастіше мають

1. спіральний тип симетрії
2. складний тип симетрії
3. кубічний тип симетрії
4. квадратний тип симетрії
5. ікосаедричний тип симетрії

15. РНК- та ДНК-вмісні віруси, зовнішньою оболонкою яких є капсид мають

1. спіральний тип симетрії
2. складний тип симетрії
3. кубічний тип симетрії
4. квадратний тип симетрії
5. фаговий тип симетрії

16. Складний тип симетрії мають такі родини ДНК-вмісних вірусів

1. ірідовіруси
2. гепаднавіруси
3. поксвіруси
4. паповавіруси
5. герпесвіруси

17. Складний тип симетрії мають такі родини РНК-вмісних вірусів

1. аренавіруси
2. ретровіруси
3. каліцивіруси
4. рабдовіруси
5. реовіруси

18. Серед РНК-вмісних складних вірусів негативний геном мають представники

1. 5 родин
2. 8 родин
3. 7 родин
4. 2 родини
5. 4 родини

19. Серед РНК-вмісних складних вірусів позитивний геном мають представники

1. 5 родин
2. 8 родин
3. 3 родин
4. 2 родини
5. 4 родини



20. Фрагментація нуклеїнової кислоти характерна

1. для всіх вірусів
2. для РНК-вмісних складних
3. для ДНК-вмісних складних
4. для РНК-вмісних простих
5. для ДНК-вмісних простих

21. Фрагментовану РНК мають віруси таких родин:

1. пікорнавірус
2. реовірус
3. аренавірус
4. ортоміксовірус
5. ретровірус

22. Генوم більшості ДНК-вмісних складних вірусів – це молекула

1. двохспіральної лінійної нуклеїнової кислоти
2. односпіральної лінійної нуклеїнової кислоти
3. двохспіральної лінійної амінокислоти
4. односпіральної кільцевої нуклеїнової кислоти
5. двохспіральної кільцевої нуклеїнової кислоти

23. Геном простих ДНК-вмісних вірусів представлений молекулою

1. двохспіральної нуклеїнової кислоти
2. односпіральної нуклеїнової кислоти
3. двохспіральної амінокислоти
4. односпіральної амінокислоти
5. фрагментованої нуклеїнової кислоти

24. З 18 родин РНК-вмісних вірусів суперкапсид мають

1. 4
2. 5
3. 8
4. 10
5. 12

25. З 10 родин ДНК-вмісних вірусів суперкапсид мають

1. 4
2. 5
3. 2
4. 1
5. 3

26. Серед всіх родин ДНК-вмісних вірусів капсид є зовнішньою оболонкою у

1. 4
2. 5

- 3. 2
- 4. 7
- 5. 3

27. Серед всіх родин РНК-вмісних вірусів капсид є зовнішньою оболонкою у

- 1. 4
- 2. 6
- 3. 2
- 4. 12
- 5. 3

28. Всі ДНК-вмісні прості віруси з кубічною симетрією не мають

- 1. геному
- 2. суперкапсиду
- 3. матриксу
- 4. капсиду
- 5. пепломерів

29. Всі ДНК-вмісні віруси із складною симетрією обов'язково мають такі структури

- 1. геном
- 2. суперкапсид
- 3. пеплос
- 4. капсид
- 5. серцевину

30. До морфологічних ознак, за якими класифікують віруси, належать:

- 1. будова геному
- 2. географічне розповсюдження
- 3. коло хазяїв
- 4. патогенність
- 5. наявність ліпопротеїдної оболонки

31. До важливих характеристик будь-якої вірусної родини належать

- 1. тип і структура нуклеїнової кислоти
- 2. кількість вуглеводних молекул у віріоні
- 3. розмір віріона
- 4. тип симетрії
- 5. кількість пепломерів в суперкапсиді

32. В основу поділу віріонів на роди та типи покладено такі їх властивості :

- 1. розмір
- 2. будову геному
- 3. коло хазяїв
- 4. спосіб передачі

## 5.антигенні властивості

33. До вірусних родин, представники яких здатні розмножуватись і в організмі хребетних, і в організмі безхребетних належать

1. каліцивіруси
2. пікорнавіруси
3. паповавіруси
4. аренавіруси
5. буньявіруси

34. Віруси із суперкапсидом є збудниками таких хвороб як

1. віспа
2. ящур
3. аденовірусна інфекція
4. африканська чума свиней
5. герпес

35. Віруси із капсидом є збудниками таких хвороб як

1. віспа
2. ящур
3. лейкоз
4. хвороба Тешена
5. аденовірусна інфекція

1. Головною фізіологічною особливістю вірусів є те, що вони

1. сапрофіти
2. облігатні паразити
3. ауксотрофи
4. внутрішньоклітинні паразити
5. автотрофи

2. Вірусний геном подвоюється

1. разом з ДНК хазяїна
2. разом з РНК хазяїна
3. незалежно від подвоєння ядерного матеріалу хазяїна
4. незалежно від подвоєння нуклеоїду хазяїна
5. під час поділу клітини-хазяїна

3. Диз'юнктивний біосинтез – це біосинтез структурних компонентів віріона

1. в ядрі клітини-хазяїна
2. в рибосомі клітини-хазяїна
3. в мітохондріях клітини-хазяїна
4. на мембрані клітини-хазяїна
5. в різних відсіках клітини-хазяїна одночасно

4. Синтез вірусних білків відбувається
  1. в рибосомі клітини-хазяїна
  2. в ядрі клітини-хазяїна
  3. в серцевині віріона
  4. в капсиді віріона
  5. в нуклеокапсиді віріона
  
6. Подвоєння вірусних нуклеїнових кислот
  1. відбувається за рахунок одного механізму
  2. відбувається за рахунок декількох механізмів
  3. відбувається за рахунок подвоєння ядерної ДНК клітини-хазяїна
  4. відбувається за рахунок тільки РНК-залежних механізмів
  5. відбувається за рахунок тільки ДНК-залежних механізмів
  
7. В загальному вигляді репродукція віріонів складається з
  1. 5 етапів
  2. 3 етапів
  3. 2 етапів
  4. 1 етапу
  5. 20 етапів
  - 6.
  
8. Різні етапи репродукції здійснюються
  1. тільки послідовно
  2. тільки паралельно
  3. незалежно один від одного
  4. послідовно або послідовно-паралельно
  5. спочатку паралельно, а потім - послідовно
  
9. Під час першої фази репродукції відбувається
  1. проникнення вірусу в клітину
  2. реплікація вірусного геному
  3. біосинтез вірусних білків
  4. утворення нових віріонів
  5. прикріпленні до оболонок клітини-хазяїна
  
10. Під час другої фази репродукції відбувається
  1. проникнення вірусу в клітину
  2. реплікація вірусного геному
  3. біосинтез вірусних білків
  4. утворення нових віріонів
  5. адсорбція на оболонках клітини-хазяїна
  
11. Під час третьої фази репродукції відбувається
  1. проникнення вірусу в клітину
  6. реплікація вірусного геному

7. вихід вірусу з клітини-хазяїна
8. утворення нових віріонів
9. прикріпленні до оболонок клітини-хазяїна

12. Первинний контакт вірусу із сприйнятливою клітиною макроорганізму відбувається

1. випадково
2. внаслідок хаотичного броуновського руху
3. внаслідок взаємодії рецепторів вірусу та клітини-хазяїна
4. в оточуючому середовищі
5. внаслідок взаємодії заряджених груп в речовинах вірусу та макроорганізму

13. Одиночний зв'язок вірусу з клітиною макроорганізму – це

1. зворотня адсорбція
2. незворотня адсорбція
3. мультивалентне прикріплення
4. неспецифічна адсорбція
5. специфічна адсорбція

14. “Роздягання” вірусу – це процес

1. подвоєння РНК
2. подвоєння ДНК
3. синтезу білків
4. руйнування білків
5. видалення оболонок вірусу та вивільнення його геному

15. Процес “роздягання” у вірусів відбувається

1. тільки в лізосомах,
2. тільки в апараті Гольджі
3. в різних відсіках клітини в залежності від виду вірусу
4. в просторі біля ядра
5. тільки на ядерній мембрані

16. У руйнуванні вірусних оболонок основну роль відіграють

1. гідролітичні ферменти цитоплазми клітини-хазяїна
2. ферменти лізосом. клітини-хазяїна
3. структурні білки віріонів
4. пепломери суперкапсиду
5. неструктурні білки віріонів

17. Вихід нових віріонів з клітини-хазяїна відбувається шляхом

1. деструкції
2. вибуху
3. адсорбції
4. брунькування

5. бінарного поділу

18. Під час виходу віріонів клітина-хазяїн

1. гине
2. прискорює розмноження
3. зменшується в розмірах
4. продовжує розвиватись, доки не вичерпаються її поживні речовини
5. втрачає окремі органоїди

19. Під час утворення нових віріонів здійснюються такі процеси

1. реплікація вірусного геному
2. диз'юнктивний біосинтез
3. мутації
4. біосинтез вірусних білків
5. самоорганізація новоутворених компонентів в зрілі віріони.

20. Особливості подвоєння нуклеїнових кислот віруса залежать від

1. структури геному
2. структури капсиду
3. кількості пепломерів
4. будови клітини-хазяїна
5. наявності серцевини

21. Синтез вірусних білків відбувається особливим шляхом при наявності в геномі

1. +РНК
2. -РНК
3. фрагментованих нуклеїнових кислот
4. +днк
5. -ДНК

22. Реплікація нуклеїнових кислот віруса відбувається за механізмом, відмінним від інших біологічних об'єктів у

1. вірусів з негативним геномом
2. вірусів з позитивним геномом
3. ретровірусів
4. диплорнавірусів
5. амбісенсвірусів

23. В репродукції вірусів хребетних приймають участь

1. тільки ферменти віріонів
2. тільки ферменти клітини-хазяїна
3. ферменти віріонів та клітини-хазяїна
4. ферменти бактеріофагів
5. ферменти бактерій

24. Шляхом піноцитозу в клітину-хазяїна потрапляють

1. всі віруси
2. найбільші за розмірами віруси
3. віруси з фрагментованим геномом
4. найменші за розмірами віруси
5. віруси великої рогатої худоби

25. Злиття з мембраною клітини-хазяїна відбувається

1. при проникненні вірусу в клітину
2. при подвоєнні нуклеїнової кислоти
3. під час біосинтезу білків
4. під час виходу віріонів
5. при адсорбції віріону на клітині

1. Скляний посуд після контакту з патматеріалом знезаражують по схемі:

1. фламбірування – промивання – дезинфекція
2. дезинфекція – промивання – стерилізація
3. дезинфекція – стерилізація – обробка кислотами
4. дезинфекція – стерилізація – промивання
5. дезинфекція – кип'ятіння – обробка кислотами – промивання – стерилізація

2. Вибір виду дезрозчину при проведенні вірусологічних досліджень залежить від:

1. наявності дезинфектанту
2. властивостей патматеріалу
3. видів вірусологічних досліджень
4. хімічного складу дезинфектанту
5. кількості дезинфектанту та площі бокса.

3. Металеві інструменти після роботи стерилізують по такій схемі:

1. автоклавування – фламбування
2. УФ-опромінення – дезинфекція
3. дезинфекція – кип'ятіння
4. фільтрування – фламбування
5. дезинфекція – промивання – кип'ятіння

4. Опромінення повітря боксу перед початком вірусологічних досліджень проводять впродовж

1. 20 хвилин
2. 30 хвилин
3. 1-2 годин
4. 5-10 годин
5. 3 годин

5.Опромінення повітря боксу перед початков вірусологічних досліджень проводять для

1. знищення бактерій
2. знищення мікоплазм і грибів
3. знищення мікроорганізмів всіх морфологічних груп, які можуть знаходитись в повітрі, на робочому столі та інших поверхнях
4. для знищення бактерій і вірусів в повітрі
5. для знищення бактерій і вірусів в повітрі на робочому столі та інших поверхнях

6. Фільтри після роботи стерилізують по такій схемі:

1. автоклавування – фламбірування
2. УФ-опромінення – дезінфекція
3. обробка кислотами – промивання
4. дезінфекція – автоклавування
5. дезінфекція – кип'ятіння – автоклавування

7. Піпетки після роботи стерилізують по такій схемі:

1. автоклавування – фламбірування
2. УФ-опромінення – дезінфекція
3. дезінфекція – кип'ятіння – обробка кислотами – стерилізація
4. кип'ятіння – промивання
5. кип'ятіння – обробка кислотами

8. Гумові вироби стерилізують по такій схемі:

1. автоклавування – фламбірування
2. УФ-опромінення – дезінфекція
3. кип'ятіння – промивання
4. дезінфекція – кип'ятіння – обробка кислотами
5. стерилізація сухим жаром – автоклавування

9. Шприци для роботи стерилізують по такій схемі:

1. дезінфекція – промивання – автоклавування
2. кип'ятіння – промивання
3. кип'ятіння – обробка кислотами
4. автоклавування – фламбірування
5. УФ-опромінення – дезінфекція

10. Для обробки обладнання вірусологічної лабораторії не використовують:

1. кип'ятіння
2. автоклавування
3. обробку кислотами
4. тиндалізацію
5. стерилізацію сухим жаром

11. Найуживаніші методи для стерилізації посуду у вірусології - це:



1. кип'ятіння та дезинфекція
  2. автоклавування та фламбірування
  3. обробка кислотами та стерилізація сухим жаром
  4. тиндалізація та УФ-опромінення
  5. пастеризація та обробка кислотами
12. Для стерилізації рідких відходів у вірусології використовують:
1. кип'ятіння та дезинфекцію
  2. автоклавування
  3. обробку кислотами та стерилізацію сухим жаром
  4. тиндалізацію та УФ-опромінення
  5. пастеризацію та обробку кислотами
13. Найуживанішими дезинфектантами у вірусологічній лабораторії є:
1. етиловий спирт
  2. сірчана і соляна кислоти
  3. луги
  4. перманганат калію
  5. хлорамін
14. Використання кислот при обробці скляного посуду дозволяє зруйнувати
1. тільки білки віріонів
  2. полісахариди віріонів
  3. білки та ліпіди віріонів
  4. тільки азотисті основи
  5. всі речовини віріонів
15. Після відбору патматеріалу дезинфекція території проводиться
1. обов'язково
  2. в залежності від пори року
  3. в залежності від наявності дезинфектанту
  4. в залежності від небезпечності інфекційної хвороби
  5. в залежності від виду хворої тварини
16. При обговоренні питання про стійкість вірусу в навколишньому середовищі необхідно враховувати особливості
1. будови віріону
  2. хімічного складу чутливої клітини
  3. будови геному
  4. особливостей розмноження віріону
  5. хімічного складу віріону
17. Фізичні фактори, які негативно діють на віріони в умовах ферми – це:
1. УФ-промені
  2. висушування

3. магнітне поле
4. висока та низька температура
5.  $\gamma$ - та  $\beta$ -промені

18. Фізичні фактори, які застосовують в умовах лабораторії – це:

1. УФ-промені
2. висушування
3. низька температура
4. висока температура
5.  $\gamma$ - та  $\beta$ -промені

19. Віріони дезактивуються або гинуть, коли хімічні речовини

1. змінюють рН в кислу сторону
2. змінюють рН в лужну сторону
3. є хлорвмісними агентами
4. заморожують віріони
5. випромінюють  $\gamma$ - та  $\beta$ -промені

20. Біологічні фактори, які застосовують в умовах лабораторії – це:

1. УФ-промені
2. бактеріофаги
3. зневоднення
4. антибіотики
5. фітонциди

21. При обговоренні питання про стійкість віруса в навколишньому середовищі необхідно враховувати такі фактори:

1. дію сонячного світла
2. дію дезинфектантів
3. методику відбору патматеріалу
4. дію висушування
5. кількість опадів

22. Для обробки боксу перед проведенням вірусологічних досліджень використовують

1. гарячу воду
2. розчини дезинфективнів
3. кислоти
4. антибіотики
5. УФ-промені

23. Використання дезинфектантів призводить до

1. знищення всіх вірусів в патматеріалі
2. знищення частини вірусів в патматеріалі
3. розмноження вірусів

4. мутацій вірусів
5. втрати функцій рецепторів для прикріплення у білків капсиду або суперкапсиду
24. Розчини для вірусологічних робіт, з речовинами яких під дією тепла відбуваються зміни, звичайно стерилізують
  1. автоклавуванням
  2. пастеризацією
  3. УФ-опроміненням
  4. фільтрацією
  5. гамма-опроміненням
25. Механізм впливу різних дезинфектантів на віріон полягає
  1. в необоротному руйнуванні вірусних частинок
  2. в зміні структури пепломерів у всіх вірусів
  3. в зміні структури рецепторів оболонки
  4. безпосередньому руйнуванні геному
  5. уповільненні розмноження вірусу в чутливій клітині
26. Механізм впливу сірчаної або соляної кислот на віріон полягає
  1. в необоротному руйнуванні всіх структур вірусних частинок
  2. в тимчасовій зміні структури пепломерів у оболонкових вірусів
  3. в тимчасовій зміні структури капсидних білків у безоболонкових вірусів
  4. в утворенні дефектних віріонів
  5. в зміні полярності вірусних нуклеїнових кислот
27. Недоліки під час стерилізації можуть призвести до
  1. позитивних наслідків при проведенні досліджень
  2. негативних наслідків при проведенні досліджень
  3. прискорення розвитку вірусу з патматеріалу
  4. неможливості виділення та ідентифікації вірусу
  5. розвитку представників супутньої мікрофлори
28. Отвори в лабораторному посуді для вірусологічних робіт під час стерилізації сухим жаром закривають
  1. ватно-марлевами пробками
  2. гумовими пробками
  3. пластиковими пробками
  4. металеву фольгою
  5. металеву фольгою і папером
29. Отвори в лабораторному посуді для вірусологічних робіт при проведенні автоклавування закривають
  1. ватно-марлевами пробками
  2. гумовими пробками
  3. спеціальними пластиковими пробками
  4. металеву фольгою
  5. металеву фольгою і папером

30. Для створення ситуації, наближеної до умов в організмі віруси транспортують в
1. розчині трипсину
  2. розчині Хенкса
  3. розчині Ерла
  4. дистильованій воді
  5. фізіологічному розчині
31. Для тривалого збереження вірусовмістний матеріал зберігають
1. при кімнатній температурі
  2. при 4-5 °С
  3. при - 20°С
  4. в ліофілізованому стані
  5. при 35-37 °С
32. При температурі 4-5 °С вірусну суспензію можна зберігати
1. 1-2 дні
  2. один місяць
  3. 1-2 роки
  4. багато років
  5. 1 тиждень
33. При температурі від -20 °С до – 70 °С вірусну суспензію можна зберігати
1. 1-2 дні
  2. декілька місяців (залежить від виду вірусу)
  3. 1-2 роки
  4. декілька років (залежить від виду вірусу)
  5. 1 тиждень
34. Для найкращого збереження до вірусного матеріалу перед ліофілізацією додають
1. желатин
  2. сироватку
  3. пептон
  4. молоко
  5. воду
35. Дезинфекція у вірусологічній лабораторії
1. дозволяє вбити всі віруси в патматеріалі
  2. дозволяє запобігти розповсюдженню інфекції
  3. дозволяє належним чином підготувати робоче місце перед проведенням досліджень
  4. дозволяє належним чином обробити робоче місце після досліджень
  5. не є обов'язковим методом роботи

1. Вірусологічна лабораторія повинна мати такі приміщення:
  1. автоклавну і бокс
  2. бокс і передбокснік
  3. віварій, прийомну, передбоксник, бокс, автоклавну, мийну
  4. віварій, передбоксник, бокс, автоклавну
  5. прийомну і бокс
  
2. Для забезпечення нормальної роботи в стерилізаційній кімнаті вірусологічної лабораторії необхідно мати:
  1. автоклав, 1 сушильну шафу
  2. 1 сушильну шафу, водонагрівач
  3. 2 автоклава, декілька сушильних шаф
  4. дистильатор, термостат
  5. 2 автоклава, термостат
  
3. Спецодягом для проведення вірусологічних досліджень є:
  1. халат, шапочка
  2. халат, шапочка, рукавиці, бахіли, захисні окуляри, маска, спецвзуття
  3. спецодяг і спецвзуття
  4. халат, маска, шапочка, спецвзуття
  5. спецвзуття, окуляри.
  
4. При транспортуванні вірусомісного матеріалу упаковка складається з:
  1. первинної ємкості в контейнері
  2. первинної ємкості з поглинаючим матеріалом в пластиковому мішку
  3. первинної ємкості в контейнері з охолоджуючим матеріалом
  4. первинної ємкості, внутрішньої упаковки, контейнеру з охолоджуючим матеріалом
  5. пластикового пакету в термосі
  
5. При транспортуванні вірусомісного матеріалу необхідно помістити їх в умови, які
  1. уповільнюють процес інактивації вірусу
  2. прискорюють процес інактивації вірусу
  3. призводять до остаточного зникнення вірусу з патматеріалу
  4. уповільнюють процеси інактивації вірусу та розвитку супутньої мікрофлори
  5. прискорюють розвиток супутньої мікрофлори
  
6. При відборі вірусомісного патматеріалу в нього можуть потрапити:
  1. різноманітні патогенні бактерії
  2. сапрофітні гриби
  3. різні віруси
  4. сапрофітні бактерії та гриби
  5. патогенні актиноміцети

7. Виявлення сторонньої мікрофлори в патматеріалі проводиться
  1. для перевірки ефективності дії антибіотиків
  2. для культивування вірусу
  3. для вирощування культури клітин
  4. для перевірки ефективності центрифугування
  5. для розведення патматеріалу
  
8. Наявність блискучих, слизуватих колоній на м'ясо-пептонному агарі свідчить про наявність в патматеріалі
  1. грибів
  2. вірусів
  3. бактерій
  4. актиноміцетів
  5. риккетсій
  
9. Наявність шорохуватих, опушених колоній на агарі Сабуро або Чапека свідчить про наявність в патматеріалі
  1. грибів
  2. вірусів
  3. бактерій
  4. актиноміцетів
  5. мікоплазм
  
10. Наявність на твердому середовищі дрібних колоній, які нагадують "яєшню" свідчить про те, що в патматеріалі залишились
  1. грибів
  2. вірусів
  3. бактерій
  6. актиноміцетів
  5. мікоплазм
  
11. Інактивації вірусів в патматеріалі не спостерігається при додаванні
  1. білка
  2. сироватки крові
  3. знежиреного молока
  4. желатини.
  5. розчину Хенкса
  
12. Висів вірусовмісного патматеріалу із сторонньою мікрофлорою
  1. призведе до інтенсивного розвитку вірусу
  2. не дасть можливості виділити вірус
  3. призведе до інтенсивного розвитку бактерій, грибів та вірусу
  4. призведе до відсутності розвитку будь-якого мікроорганізму
  5. призведе до інтенсивного розвитку культури клітин

13. Діагноз на вірусне захворювання ставиться на основі аналізу:

1. тільки клінічних ознак
2. тільки лабораторного діагнозу
3. клінічних ознак та лабораторної діагностики
4. даних долабораторної та лабораторної діагностики
5. епізоотичної ситуації в господарстві

14. При постановці первинного діагнозу необхідно звертати увагу на:

1. клінічні симптоми, патанатомічні зміни і результати мікроскопічних досліджень
2. клінічні симптоми, патанатомічні зміни і епізоотичну ситуацію
3. клінічні симптоми, епізоотичну ситуацію та дані по культивуванню вірусу
4. результати мікроскопічних та вірусологічних досліджень.
5. клінічні симптоми.

15. Помилка в попередньому діагнозі в випадку вірусної хвороби призводить до:

1. значних економічних збитків і швидкої ліквідації хвороби
2. значних економічних збитків
3. швидкого знищення вогнища хвороби
4. значних економічних збитків, розповсюдження хвороби та ускладнення ліквідації наслідків.
5. розповсюдження хвороби

16. Первинний діагноз допомагає:

1. точно визначити збудника хвороби
2. вибрати метод лабораторних досліджень для ідентифікації збудника
3. визначити швидкість розповсюдження хвороби
4. встановити розміри економічних витрат для ліквідації хвороби
5. ліквідувати хворобу

17. Суть постановки остаточного діагнозу полягає в :

1. виділенні збудника і визначенні його вірулентності
2. виділенні збудника і постановці серологічних реакцій
3. виділенні збудника і ідентифікації його
4. виділенні збудника і розмноженні його
5. виділенні збудника і мікроскопії його

18. Вірусомісний патологічний матеріал пересилають

1. поштою
2. залізницею без супроводу спеціаліста
3. будь-яким шляхом з відповідними документами в супроводі спеціаліста
4. без відповідних документів в супроводі спеціаліста
5. за допомогою хазяїна хворої тварини

19. В супровідному документі на вірусовмісний патматеріал вказують:
1. дату відбору, підпис і прізвище лікаря
  2. вид тварини, дату відбору, попередній діагноз
  3. назву господарства, вид тварини, дату відбору, підпис і прізвище лікаря, епізоотичні дані, заходи по ліквідації хвороби, попередній діагноз.
  4. назву господарства, вид тварини, дату відбору, заходи по ліквідації хвороби.
20. Будь-який вірусовмісний патологічний матеріал відбирається в
1. порожній стерильний посуд
  2. стерильний посуд з поживним середовищем
  3. нестерильний посуд із стабілізатором
  4. стерильний посуд з розчином антибіотиків
  5. нестерильний посуд
21. При відборі патматеріалу в скляну пробірку або флакон етикетка:
1. робиться з лейкопластирю
  2. робиться з паперу
  3. робиться з картону
  4. робиться з фанери
  5. не потрібна
22. При використанні гліцерину для консервації патматеріалу необхідно:
1. вказати це на етикетці
  2. переслати мазки-відбитки разом з патматеріалом
  3. додавати значну кількість антибіотиків в патматеріал
  4. вказати це в супровідному документі
  5. додати додаткову кількість розчину Хенкса в патматеріал
23. Для транспортування змивів з носоглотки, прямої кишки та клоаки птиці не використовують:
1. розчин Хенксу із стабілізатором
  2. середовища для культур клітин з антибіотиками
  3. дистильовану воду з антибіотиками
  4. середовище Ігла з антибіотиками та 0,5% желатиною
  5. середовище Ігла
24. До відібраного патматеріалу додають наступні антибіотики:
1. тільки пеніцилін
  2. тільки ністатін
  3. пеніцилін, стрептоміцин, ністатін
  4. пеніцилін, стрептоміцин
  5. препарати проти різних груп супутніх мікробів
25. Для консервації вірусовмісних проб застосовують
1. низьку температуру
  2. антисептики
  3. низьку температуру і хімічні консерванти



4. тільки хімічні консерванти
5. іонізуюче випромінювання
26. Консервація вірусомісного патматеріалу гліцеріном може заважати проведенню:
  1. мікроскопічних досліджень
  2. вірусологічних досліджень
  3. серологічних досліджень
  4. біопроби
  5. гістологічних досліджень
28. Для діагностики вірусних хвороб не завжди застосовують такі методи дослідження:
  1. мікроскопічні
  2. вірусологічні
  3. гістологічні
  4. серологічні
  5. біопроба
29. Для діагностики вірусних хвороб ніколи не застосовують:
  1. мікроскопічні методи дослідження
  2. вірусологічні методи дослідження
  3. бактеріологічні методи дослідження
  4. серологічні методи дослідження
  5. біохімічні методи дослідження
30. Найуживанішими експрес-методами у вірусології є:
  1. світлова мікроскопія
  2. люмінесцентна мікроскопія
  3. біопроба
  4. імуноферментний аналіз
  5. постановка серологічних реакцій
31. При респіраторних інфекціях максимальна кількість вірусу міститься в:
  1. змивах з носоглотки, зіскобах трахеї, шматках легенів
  2. змивах з носоглотки, головному мозку
  3. калі, шматках легенів
  4. крові, зіскобах трахеї, мазках з носа
  5. спинному мозку
32. При ентеровірусних інфекціях максимальна кількість вірусу міститься :
  1. в крові та слизових оболонках кишечника
  2. в селезінці та нирках
  3. в легенях та в крові
  4. в калі, вмісті шкт, слизових оболонках кишечника
  5. в слині та спинному мозку

33. При нейротропних інфекціях максимальна кількість вірусу міститься :

1. в крові
2. тільки в шматках головного мозоку
3. тільки в шматках спинного мозоку
4. в шматках головного та спинного мозоку
5. в легенях та вмісті шлунково-кишкового тракту

34. При дермотропних інфекціях максимальна концентрація вірусу буде спостерігатись в:

1. свіжих змивах зі шкіри
2. крові, лімфовузлах
3. носових виділеннях
4. вмісті афт, везікул, пустул
5. шматках кишечника

35. Пантропні віруси здатні розмножуватись

1. тільки в крові
2. тільки в нервовій тканині
3. в тканинах різних типів
4. в епітелії
5. в клітинах імунної системи

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анохина Ю. Н. Новые вирусы животных. *Ветеринария*, 1982. № 6. С. 8 – 16.
2. Антоненко С. В., Кравченко О. Н., Петренко Е. В. Метод полимеразной цепной реакции: применение в диагностике инфекционных болезней, проблемы, перспективы *Лабораторная диагностика*. 1999. № 3 (9). С. 21 – 26.
3. Антонова О. С., Корнева Н. А., Белов Ю. В., Курочкин В. Е. Эффективные методы выделения нуклеиновых кислот для проведения анализов в молекулярной биологии. *Научное приборостроение*. 2010. Т 20, № 1. С. 3–9.
4. Апатенко В. М. Ветеринарна імунологія та імунопатологія. Київ : Урожай, 1994. 128 с.
5. Апатенко В. М. Вирусные инфекции сельскохозяйственных животных. Харьков : РВВ ХГЗВА, 2003. С. 122–125.
6. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии : учеб. пособие / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. С. 114.
7. Белоусова Р. В., Преображенская Э. А., Третьякова И. В. Ветеринарная вирусология. Москва : Колос, 2007. 424 с.
8. Белоусова Р. В., Троценко Н. И., Преображенская Э. А. Практикум по ветеринарной вирусологии. Москва : Колос, 2006. 248 с.
9. Бернет Ф. Клеточная иммунология. Москва : Мир, 1971. 542 с.
10. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим исследованиям. Москва : Медицина, 1992. 462 с.
11. Бойко А. Л. Экология вирусов растений. Киев: Вища школа, 1990. 165 с.
12. Бойко А. А., Муравьев В. К. Иммунодефициты и их преодоление. *Ветеринарная газета*. 1997. № 2 (116). С. 3.
13. Бойко А. Л. Основи екології та біофізики вірусів. Київ.: Фітосоціоцентр, 2003. 164 с.

- 14.Бойко А. Л. Парадокси вірусології: проблеми і завдання. *Вісник аграрної науки*. 2016. № 10. С. 43–46.
- 15.Бордунова О. Дезінфектанти для ветеринарної медицини на основі поверхнево-активних речовин: перспективні напрямки розробки і використання. *Ветеринарна медицина України*. 1999. № 12. С. 34.
- 16.Брошков М. М. Динаміка показників клітинного і гуморального імунітету у цуценят залежно від ступеня стресованості організму. *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ ім. С. З. Гжицького*. 2014. Т. 16, № 3 (60), ч. 2. С. 41–46.
- 17.Брошков М. М. Динаміка показників клітинного імунітету у цуценят упродовж неонатального періоду. *Біологія тварин*. 2015. Т. 17, № 1. С. 16–20.
- 18.Брошков М. М. Показники клітинного імунітету у собак різних порід *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ ім. С. З. Гжицького*. 2015. Т. 17, № 1 (61). С. 3–9.
- 19.Брошков М. М. Трансплацентарна та колостральна передачі специфічних антитіл у собак. *Наукові доповіді НУБіПУ*. 2013. № 3. С. 23–30.
- 20.Брошков М. М., Смолянінов Б. В. Оцінка впливу імуномодельюючих препаратів на імунологічну реактивність організму собак. *Біологія тварин*. 2012. Т. 14, № 1–2. С. 510–512.
- 21.Вахрушев Я. М., Шкатова Е. Ю. Лабораторные методы диагностики. Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. 96 с Верина Е. Вирусный энтерит. *Зооафиша*. 2015. № 2. С. 34–37.
- 22.Векірчик К. М. Мікробіологія з основами вірусології: підручник. Київ: Либідь, 2001. – 312 с.
- 23.Вершигора А. Е. Общая иммунология. Киев : Вища школа, 1990. 735 с.
- 24.Волкова О. Я., Афанасьев Б. В., Эмануэль В. Л. Имуногематологические исследования в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007. № 2. С. 25–32.

25. Галатюк О. Є., Радзиховський М. Л. Організація профілактичних та оздоровчих заходів при інфекційних хворобах тварин. Житомир: 2013. 456 с.
26. Галкина Т. С. Изучение биологических свойств полевых изолятов парвовируса собак. *Ветеринарная патология*. 2007. № 3. С. 55–57.
27. Герасимов В. В. Применение ИФА для диагностики инфекционных болезней мелких домашних животных. Мат. междунар. науч. конф. Казань, 2000. С. 159–160.
28. Горбань Н. И. Вирусные респираторные болезни животных. Киев : Урожай, 1981. 64 с.
29. Гринин А. С., Титов И. Н. Очистка, концентрирование и фракционирование вирусов животных. Москва : Колос, 1971. 238 с.
30. Гудзь С. П., Перетятко Т. Б., Павлова Ю. О. Загальна вірусологія: навч. посіб.: [для студ. вищ. навч. закл.]. Львів. 2010. 264 с.
31. Гусева Е. В., Сатина Т. А. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике инфекционных заболеваний животных. Владимир: ВНИИЗЖ. 1995. 44 с.
32. Данилейченко В. В., Федечко Й. М., Корнійчук О. П. Мікробіологія з основами імунології. 2-ге вид. Київ : Медицина, 2009. 392 с.
33. Де Робертис Э., Новинский В., Саэс Ф. Биология клетки / пер. с англ. А. В. Михеева, В. И. Самойлов, И. В. Цоглина. Москва : Мир, 1973. 294 с.
34. Дика О. В. Імунологічні методи досліджень у лабораторіях ветеринарної медицини : метод. рекомендації. Біла Церква, 1997. С. 62–68.
35. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммунология. Москва : Медицина, 1983. 207 с.
36. Зуев В. А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. Москва: Медицина. 1988. 256 с.
37. Ионов П. С., Федотов А. И., Шарабрин И. Г. Лабораторные исследования в ветеринарной клинической диагностике. Москва.: Агропромиздат, 1987. – 288 с.

- 38.Калініна О. С. Таксономічна характеристика ДНК–геномних вірусів хребетних тварин і людини. *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ ім. С. З. Гжицького*. 2016. Т. 18, № 2 (66). С. 83–87. doi:10.15421/nvlvet6618
- 39.Калініна О. С. Таксономічна характеристика РНК-геномних вірусів хребетних тварин і людини . *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ ім. С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19, № 78. С. 30–35. doi:10.15421/nvlvet7807
- 40.Калініна О. С., Панікар І. І., Скибіцький В. Г. Ветеринарна вірусологія. Київ. Вища освіта, 2004. 432 с.
- 41.Карпуть І. М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка. Минск : Ураджай, 1993. 288 с.
- 42.Каталог колекції клітинних культур / С. Г. Юрков та ін. Покров : ВНДІВВІМ, 2000. С. 59–63.
- 43.Колешко О. И., Заверзенова Т. В. Микробиология с основами вирусологии. Иркутск, 1999. 452 с
- 44.Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для мед вузов. СПб.: СпецЛит, 2008. 4-е изд., испр. и доп. 767 с.: ил.
- 45.Леви А., Сикевиц Ф. Структура и функция клетки / пер. с англ. Е. Э. Казакевич, Н. Ф. Кастрикина, Л. Г. Тер-Саркисян; под ред. Б. Ф. Поглазова, Ю. С. Ченцова. Москва : Мир, 1971. 356 с.
- 46.Лурия С., Дарнелл Дж. Общая вирусология. Москва : Мир, 1981. С. 234.
- 47.Люта В. А., Кононов О. В. Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень, вірусологія та імунологія : підручник. 2-ге вид. Київ : ВСВ «Медицина». 2018. 576 с.
- 48.Лярски З. Диагностика вирусных болезней животных. Москва : Колос, 1980. С. 133–136.
- 49.Макаров В. Экзотические вирусные зоонозы. История с географией. *Ветеринарная газета*. 1996. № 8. С. 8.

50. Мамедов М. К., Кадырова А. А., Дадашева А. Э. Вирус иммунодефицита человека и вызываемая им инфекция. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009, 278 с.
51. Медуницын Н. В. Вакцинология. Москва: “Триада – Х”. 1999. 272 с.
52. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных / В. Н. Сюрин и др. Москва : Агропромиздат, 1986. 351 с.
53. Микробиологические и вирусологические методы исследований в ветеринарной медицине / А. Н. Головкин и др. ; под ред. А. Н. Головкин. Харьков : НТМТ, 2007. 512 с.
54. Мікробіологія, вірусологія, імунологія, інфекційні хвороби. Словник / За ред. Г. К. Палія, В. Г. Палія. Київ: Здоров'я, 2004. 296 с.
55. Ольшанская А. А. Биологические свойства и диагностика коронавирусного энтерита собак : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.06. Москва, 1997. 21 с.
56. Орлянкин Б. Г. Парвовирусы животных. С-х. биология, 1986 № 11. С. 23 – 34.
57. Орлянкин Б. Г., Непоклонов Е. А., Алипер Т. И. Классификация и номенклатура вирусов позвоночных. *Ветеринария*. 2001. № 10. С. 15–20.
58. Орлянкин Б. Г., Сергеев В. А., Доронина М. К. Репродукция вирусов животных. Москва.: Агропромиздат, 1985. 471 с.
59. Панікар І. І., Скибицький В. Г., Калініна О. С. Практикум з ветеринарної вірусології. Суми : Козацький вал, 1997. 236 с.
60. Петров Р. В., Атауллаханов Р. И. Биохимия мембран. Клеточные мембраны и иммунитет. Под ред. А. А. Болдырева. 1991. Москва. 144 с.
61. Полімеразна ланцюгова реакція у практиці ветеринарної медицини: наук.-метод. посібник / під ред. Б. Т. Стегнія та А. П. Геріловича. Харків : ННЦ ІЕКВМ, 2006. 110 с.
62. Поліщук В. П., Будзанівська І. Г., Шевченко Т. П. Посібник з практичних занять до курсу «Загальна вірусологія». Київ : Фітосоціоцентр, 2005. 204 с.

63. Пономарев А. П., Мищенко В. А. Электронная микроскопия вирусов животных и некоторых условно-патогенных микроорганизмов. Владимир : Фолиант, 2005. 158 с.

64. Посібник з практичних занять до курсу «Загальна вірусологія». В. П. Поліщук, І. Г. Будзанівська, Т. П. Шевченко та ін. Київ.: Фітосоціоцентр, 2005. 204 с.

65. Практикум з ветеринарної вірусології / В. Г. Скибіцький та ін. Київ : Вища школа, 2005. 208 с.

66. Радзиховський М. Л. Герпесвірусні інфекції коней першого та другого типів (удосконалення діагностики та лікування) : дис. ... канд. вет. наук : 16.00.03. Київ, 2009. 162 с.

67. Радзиховський М. Л., Горальський Л. П., Костюк В. К. Особливості культивування вірусів собак родини Parvoviridae та Coronaviridae. Житомир: Рута, 2018. 20 с.

68. Радзиховський М. Л., Дишкант О. В. Патент України на № 137015: Спосіб культивування парвовірусу собак № U201902860; заявл. 22.03.2019; опубл. 25.09.2019, Бюл. № 18.

69. Рахманин П. П. Методические указания по применению перевиваемых клеточных культур для диагностики вирусных заболеваний сельскохозяйственных животных. Москва, 1988. 12 с.

70. Репродукция вирусов животных / Б. Г. Орлянкин и др. Москва : Агропромиздат, 1985. 471 с.

71. Самуйленко А. Я., Кузнецов Д. П., Кузнецова С. В. Иммуноферментный анализ в ветеринарной медицине. *Ветеринария*. 2001. № 12. С. 20–23.

72. Свенсон К., Уэбстер П. Клетка / пер. с англ. Т. Днепровская. Москва : Мир, 1980. 382 с.

73. Семенов Б. Ф., Каулен Д. Р., Баландин И. Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. Москва : Медицина, 1982. С. 114.

74. Сергеев В. А. Вирусные вакцины. Киев : Урожай, 1983. 233 с.



- 75.Сергеев В. А., Непоклонов Е. А., Алипер Т. И. Вирусы и вирусные вакцины. Москва : Библионика, 2007. 524 с.
- 76.Скибіцький В. Г., Козловська А. В. Лабораторна діагностика вірусних хвороб тварин. Курс лекцій. НУБіП України, Київ. 2010. 301 с.
- 77.Собко А. И., Сюсюкин А. А. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных: справ. Москва : Агропромиздат, 1986. С. 220–240.
- 78.Старке Г. Практическая вирусология / пер. с нем. З. Ф. Богаутдинова и Я. С. Ландсберга. Москва : Колос, 1970. 352 с.
- 79.Сюрин В. Н., Белоусова Р. В., Фомина Н. В. Диагностика вирусных болезней животных. Москва : Агропромиздат, 1991. 528 с.
- 80.Сюрин В. Н., Самуйленко А. Я., Соловьёв Б. В., Фомина Н. В. Вирусные болезни животных. Москва : ВНИТИБП, 1998. 928 с.
- 81.Сюрин В. Н., Фомина Н. В. Частная ветеринарная вирусология. Москва : Колос, 1979. 472 с.
- 82.Троценко Н. И., Белоусова Р. В., Преображенская Э. А. Практикум по ветеринарной вирусологии. Москва : Колос, 1999. 272 с.
- 83.Хомов В. В., Сизов А. А., Барановская Г. А., Шульгина Е. О. Точечный твердофазный иммуноферментный анализ (dot-ИФА) для диагностики чумы и парвовирусного энтерита собак. *Ветеринария*. 1997. № 7. С. 21–23.
- 84.Яцынская С. Б. Экспресс-диагностика вирусных болезней кошек и собак *Ветеринария*. 2004. № 5. С. 25–29.
85. Allen G. P. Respiratory Infections by Herpesviruses Types 1 and 4. *International Veterinary Information Service*. 2002. P.67–78.
86. Arjo W. M. Serologic survey for diseases in free-ranging coyotes (*Canis latrans*) from two ecologically distinct areas of Utah. *Journal of Wildlife Diseases*. 2003. Vol. 39(2). P. 449–455.
87. Bhatnagar R., Johnson G. R., Christian R. G. Electron microscopy for rapid identification of animal viruses in hematoxylin-eosin sections. *Canadian Journal Comparative Medecine*. 1976. P. 416–419

88. Bischof R., Rogers D. G. Serologic survey of select infectious diseases in coyotes and raccoons in Nebraska. *Journal Wildl Dis.* 2005. Vol. 41(4). P. 787–791.

89. Martelli G. P. Grapevine Virology Highlights: 2010–2012. *The International Council for the Study of Virus and Virus-like Diseases of the Grapevine: Proceedings of the 17th Congress of ICVG.* (Davis, California, USA, October 7–4). Davis, 2012. P. 13– 31.

90. Netherton C. L., Wileman T. Virus factories, double membrane vesicles and viroplasm generated in animal cells. *Current opinion in virology.* 2011. № 1. P 381–387.

91. Philips T.R. Effects of Vaccines on the Canine Immune System *Canadian Veterinary Journal.* 1989. Vol. 53. P. 154–160.

92. Rima B. K., Duprex W. P. Morbilliviruses and human disease. *Journal. Pathology.* 2006. Vol. 208 (2). P. 199–214.

93. Tryland M. Serologic survey for selected virus infections in polar bears at Svalbard *Journal of Wildlife Diseases.* 2005. Vol. 41(2). P. 310–316.



Підписано до друку 01.12.2020  
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк цифровий.  
Гарнітура Times new roman.  
Умовних друкованих аркушів 11,85  
Наклад 100 прим. За. № 2580  
Видавець ТОВ "Друк"

Реєстраційне свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до  
Державного реєстру видавців серія ДК № 5909 від 18.09.2017 р.  
Віддруковано з оригіналу макету замовника в  
ТОВ «Друк»  
м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25, 21027.