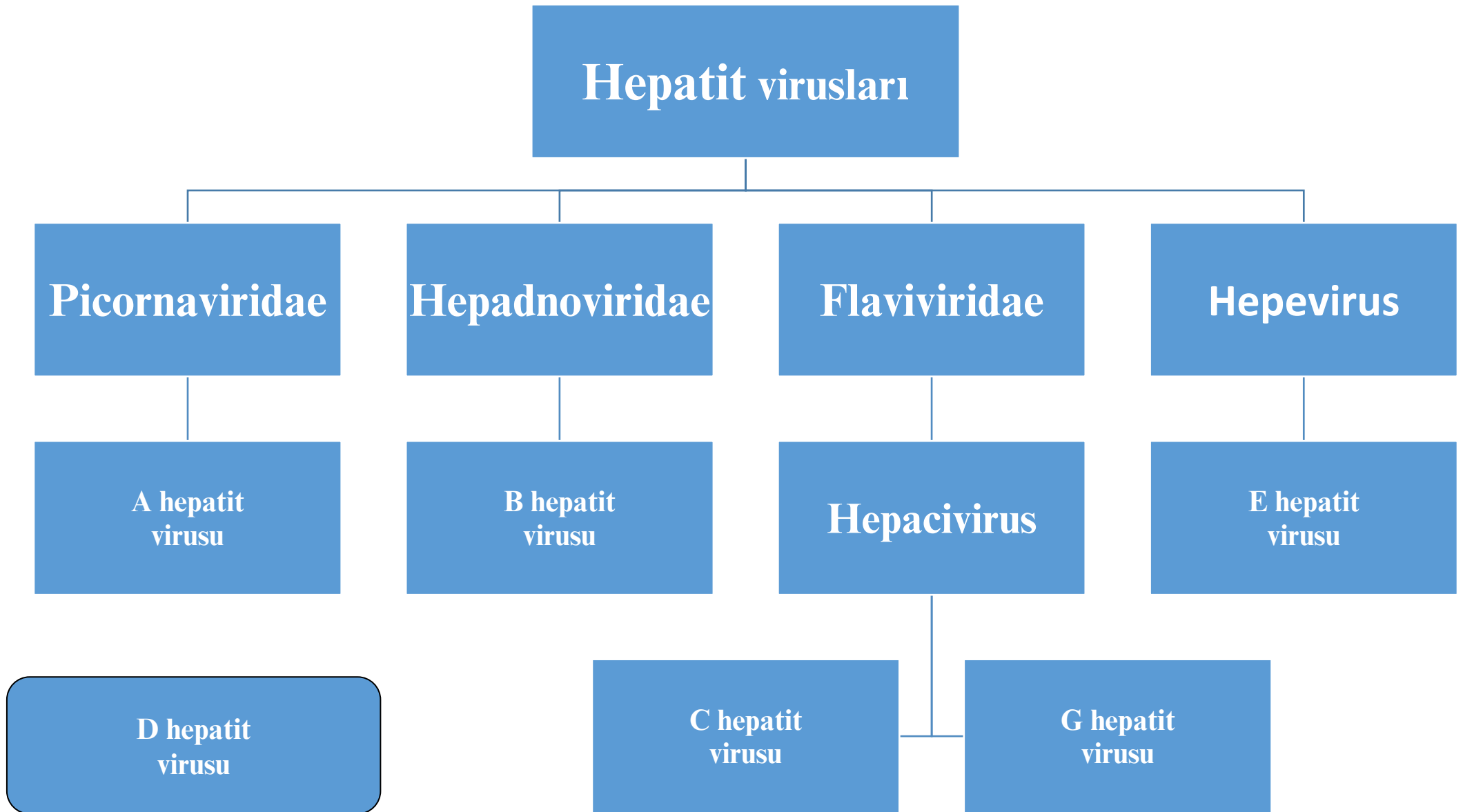


Mühazirə 15

Hepatit virusları. HIV (insan immun çatışmazlığı virusu). Onkogen viruslar

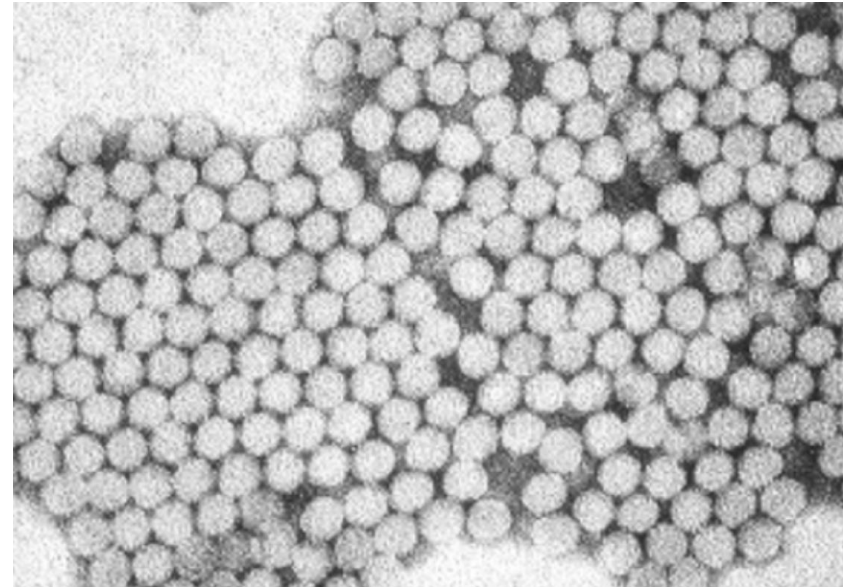
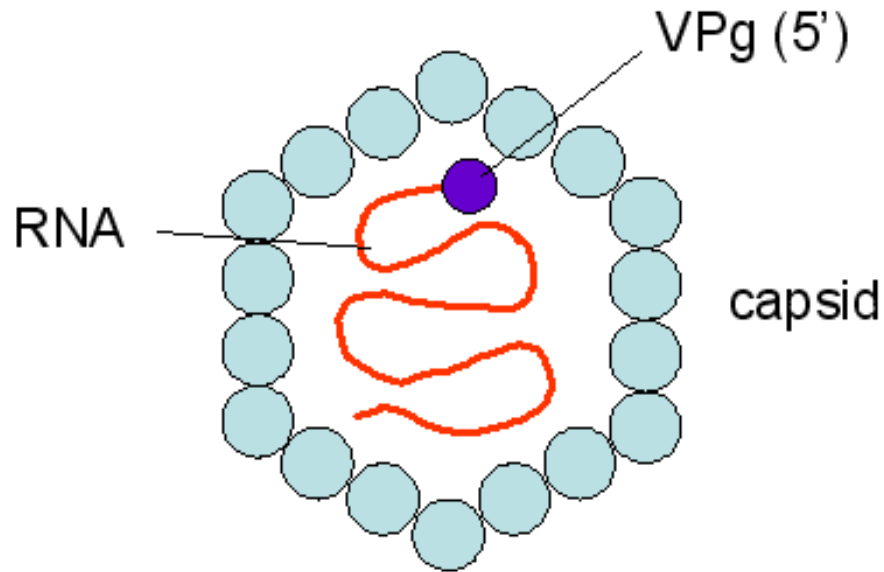
Virus hepatitlərinin təsnifatı:

- Virus hepatitləri bütün dünya əhalisi arasında geniş yayılmışdır. Onlar enteral - A və E, parenteral - B, C, D, G və s. hepatitlərinə bölünür.
- Taksonomik cəhətdən hepatit virusları RNT və DNT tərkibli virusların müxtəlif fəsilələrinin nümayəndələri olsa da, onların hamısını ümumi bir xüsusiyyət - *hepatotropluğu* xüsusiyyəti birləşdirir.



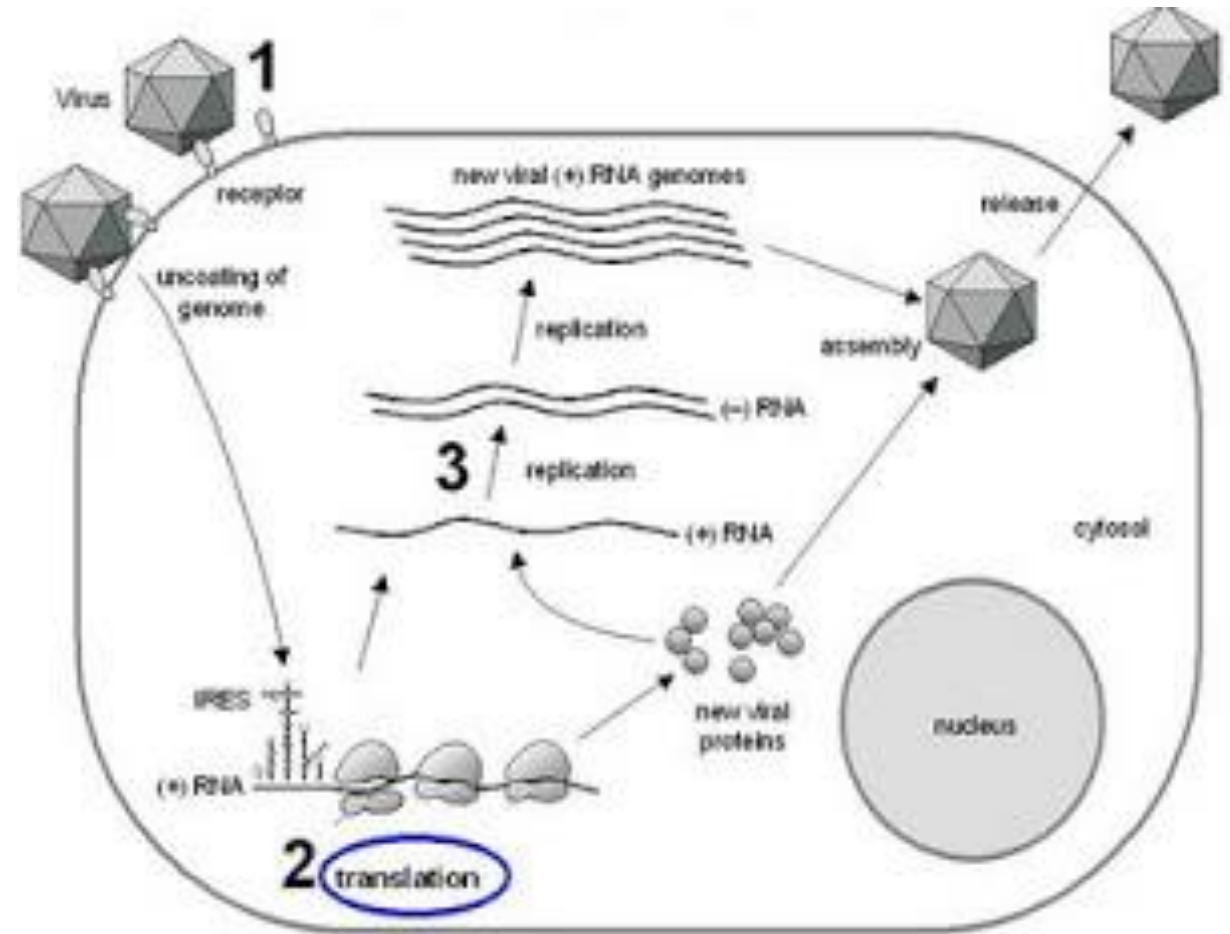
A hepatit virusu

- AHV quruluşuna görə digər pikornaviruslara oxşayır.
- RNT tərkibli, sadə quruluşlu, 27-32 nm diametrli, sferik formalıdır, bir serotipi var.



A hepatit virusu

- Virusun *reproduksiyası* digər pikornavirusların reproduksiyasına oxşardır.
- Virus primatların müxtəlif hüceyrə kulturlarında kultivasiya edilir, lakin onun təzə izolyatları hüceyrə kulturasında çətinliklə inkişaf edir.
- Əhəmiyyətli sitopatik effekt törətmir.



A hepatit virusu

- AHV yüksək temperaturun təsirinə davamlıdır, 60⁰C-də 1 saat, qurudulduqda 1 aya qədər, -20⁰C-də illərlə saxlanılır.
- Xarici mühitdə nisbətən davamlıdır. Qaynadıldıqda 5 dəqiqə ərzində inaktivləşir.
- Dezinfeksiyaedicilərin, xüsusən 1%-li hipoxloritin təsirinə həssasdır.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları

- A hepatiti ilə əsasən 4-15 yaşlı uşaqlar xəstələnirlər, lakin xəstəlik istənilən yaşda rast gəlinir. İnfeksiya mənbəyi xəstə insanlardır.
- Yoluxma fekal-oral mexanizmlə – virusla kontaminasiya olunmuş su, qida məhsulları, məişət əşyaları, çirkli əllər vasitəsilə baş verir.
- Sarılıqdan əvvəlki və sonrakı iki həftə müddətində virus nəcislə xaric olunduğundan bu dövrdə xəstə ətraflardakılar üçün daha çox təhlükəlidir.
- Sarılıq başlayan andan etibarən virusların xaric olunma intensivliyi azalır.

A hepatitinin patogenezi və klinik təzahürləri

- Orqanizmə enteral yolla daxil olmuş virusun ilkin reproduksiyası bağırsaqlarda baş verir. Virus hepatotropizmə malikdir, qapı venası ilə qaraciyərə daxil olaraq orada çoxalır. Sitotoksik T-limfositlərin yoluxmuş hepatositlərlə qarşılıqlı təsiri sonuncuların lizisi ilə nəticələnir, qanda transferazaların və biliribinin miqdarı artır.
- Xəstəliyin gizli dövrü 10-50 gün, orta hesabla 25-30 gündür. Xəstəlik hərarətin yüksəlməsi (38°C və daha çox), dispeptik pozğunluqlar (ürəkbulanma, qusma və s.) ilə kəskin başlayır. Birinci həftənin sonlarına yaxın *sarılıq* müahidə edilir. Uşaqlarda adətən simptomusuz gedişə malik olan A hepatiti yetkin şəxslərdə ağır gedişli olur. 2-3 həftə davam edən xəstəlik sağalma ilə nəticələnir.

Virus hepatiti



A hepatitinin mikrobioloji diaqnostikası

- Xəstələrin nəcisində virus hissəciklərini immun elektron mikroskopiya vasitəsilə aşkar etmək olar. Qeyd edildiyi kimi sarılıqdan əvvəlki və sarılıqdan sonrakı iki həftə müddətində virus nəcislə xaric olunur. Nəcisdə, eləcə də qanda virusu ZPR vasitəsilə də aşkar etmək mümkündür.
- Qan zərdabında anticisimlər IFA vasitəsilə təyin edilir. Xəstəliyin əvvəlində qanda A hepatiti virusu əleyhinə IgM əmələ gəlir, bu anticisimlər 3-6 ay müddətində orqanizmdə saxlanılır. IgG anticisimlər orqanizmdə daha uzun müddət - on illərlə saxlanılır. Beləliklə A hepatiti virusu əleyhinə IgM anticisimlərinin təyini diaqnozu təsdiq edir.

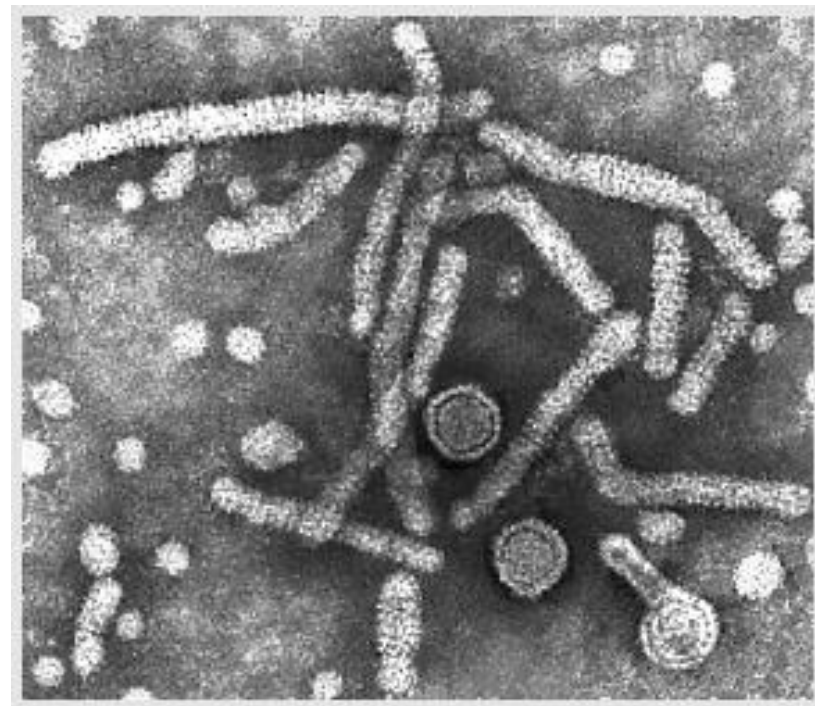
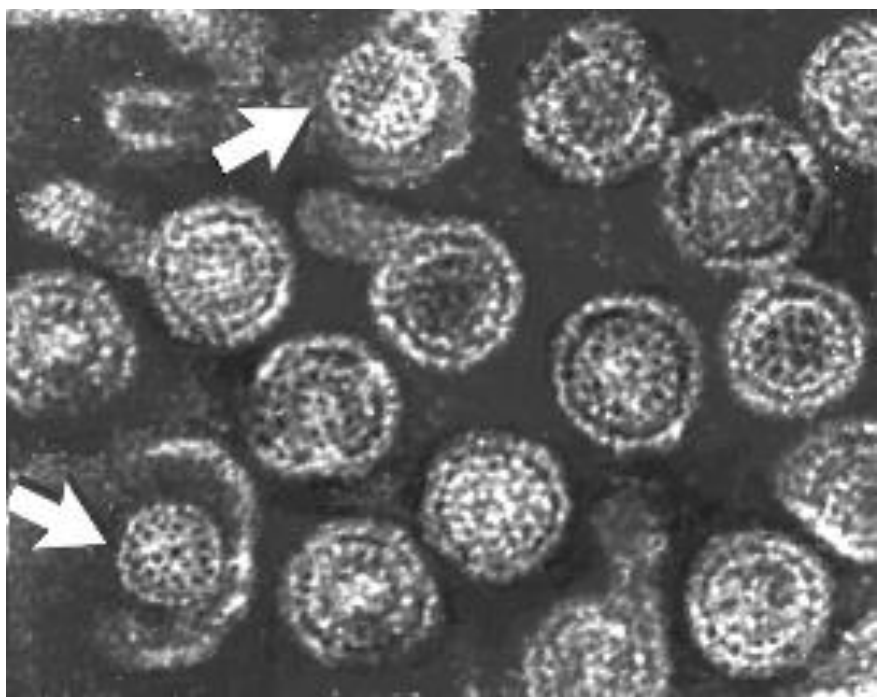
A hepatitinin müalicə və profilaktikası

- **Müalicə.** Etiotrop müalicə preparatları olmadığından simptomatik müalicə aparılır.
- **Profilaktika.** Spesifik passiv profilaktika üçün epidemioloji göstərişlərə əsasən *immunoqlobulin* tətbiq edilir. Immunitet 3 aya qədər davam edir. Spesifik aktiv profilaktika üçün inaktivləşdirilmiş, konsentrasiyalaşdırılmış kultural vaksin, eləcə də *rekombinant vaksin* hazırlanmışdır.

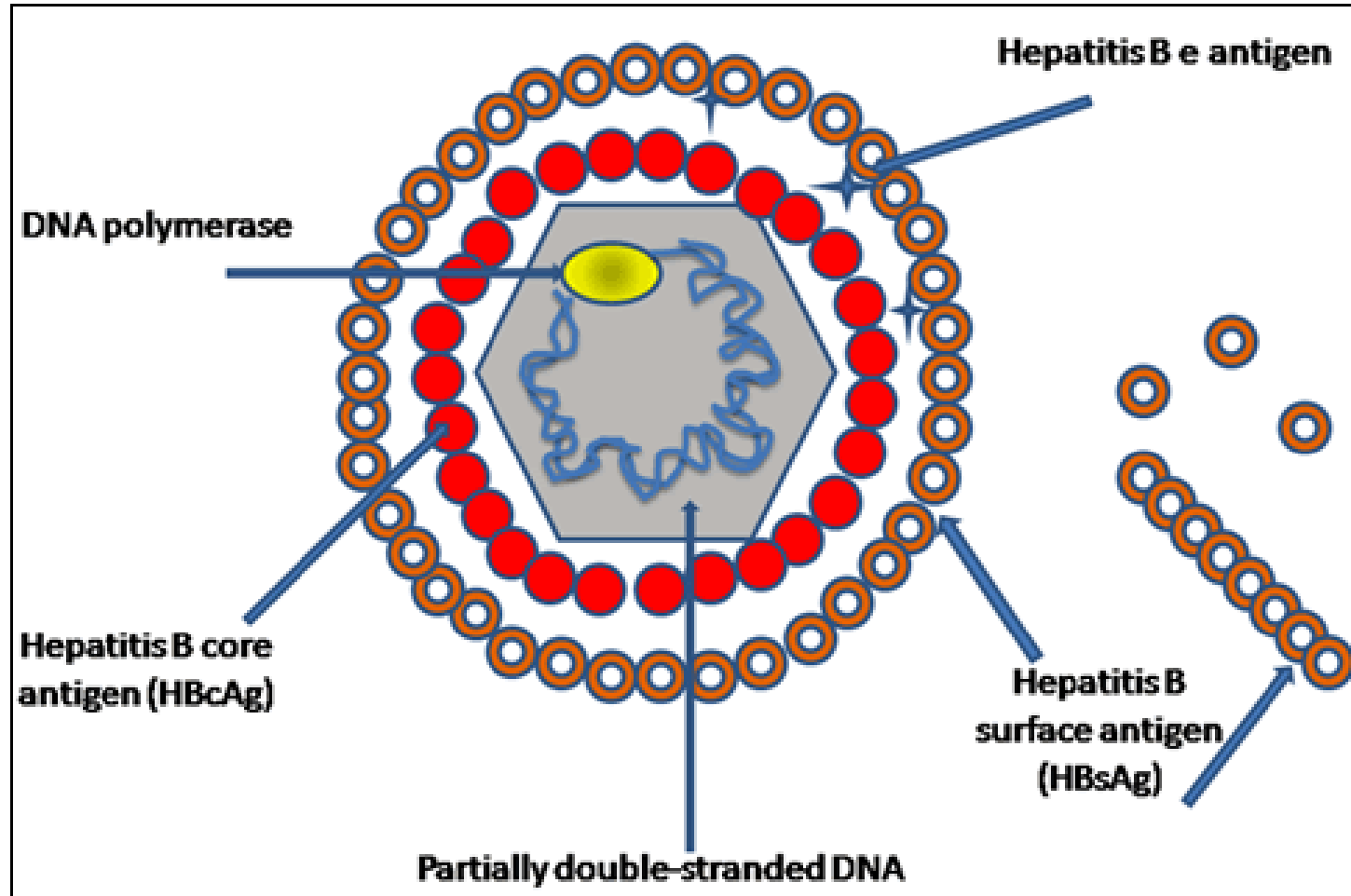
B hepatit virusu

- B hepatit virusu (BHV) DNT-tərkibli virusların *Hepadnaviridae* fəsiləsinin *Orthohepadnavirus* cinsinə daxildir. İlk dəfə 1970-ci ildə Deyn tərəfindən kəşf edilmiş və «Deyn hissəciyi» adını almışdır.
- Strukturu və antigenləri.** BHV mürəkkəb quruluşlu DNT-tərkibli sferik formalı virus olub, diametri 42 nm-dir. Virusun səthi lipid qışasındada HBs-antigen yerləşmişdir. Virionun 28 nm ölçülü özək hissəsi (nukleokapsid) kub simmetriyalıdır, burada HBc-antigeni yerləşir. Özək hissənin daxilində DNT, əks transkriptaza fəallığına malik DNT-polimeraza fermenti və HBe-antigen yerləşir.
- Genom həlqəvi formalı, ikisaplı DNT-dən ibarətdir. DNT-nin bir sapı digərinə nisbətən bir qədər qısadır, yəni, DNT moleklulu tam ikisaplı deyil. Beləliklə, virusun genom-DNT-si L-zəncir (ingiliscə, *long*) adlandırılan tam sapdan (mənfi sap) və S-zəncir (ingiliscə, *short*) adlandırılan natamam sapdan (müsbət-zəncir) ibarətdir. Tam mənfi-zəncir DNT-polimeraza ilə kovalent birləşmişdir ki, bu da sahib hüceyrənin daxilində müsbət-zənciri bütöv struktura qədər bərpa edir. DNT-nin mənfi-zənciri genom funksiyasını yerinə yetirir.

B hepatitis virusu



Dəyn hissəciyinin quruluşu



HBs-antigen

- BHV mürəkkəb antigen quruluşuna malikdir. Superkapsid qışada - virionun səthinin hidrofıl qatında **HBs-antigen** (ingiliscə, *surface* - səthi) yerləşmişdir. HBs-antigen qanda nəinki virionun tərkibində, həmçinin sərbəst fraqmentlər şəklidə də aşkar edilir.
- Bu antigen ilk dəfə 1963-cü ildə B.Blumberq tərəfindən avstraliya aborigenlərinin qanında aşkar edilmiş və «Avstraliya antigeni» adlandırılmışdır.
- HBs-antigenlərinin qanda olması BHV ilə yoluxmanı göstərir.

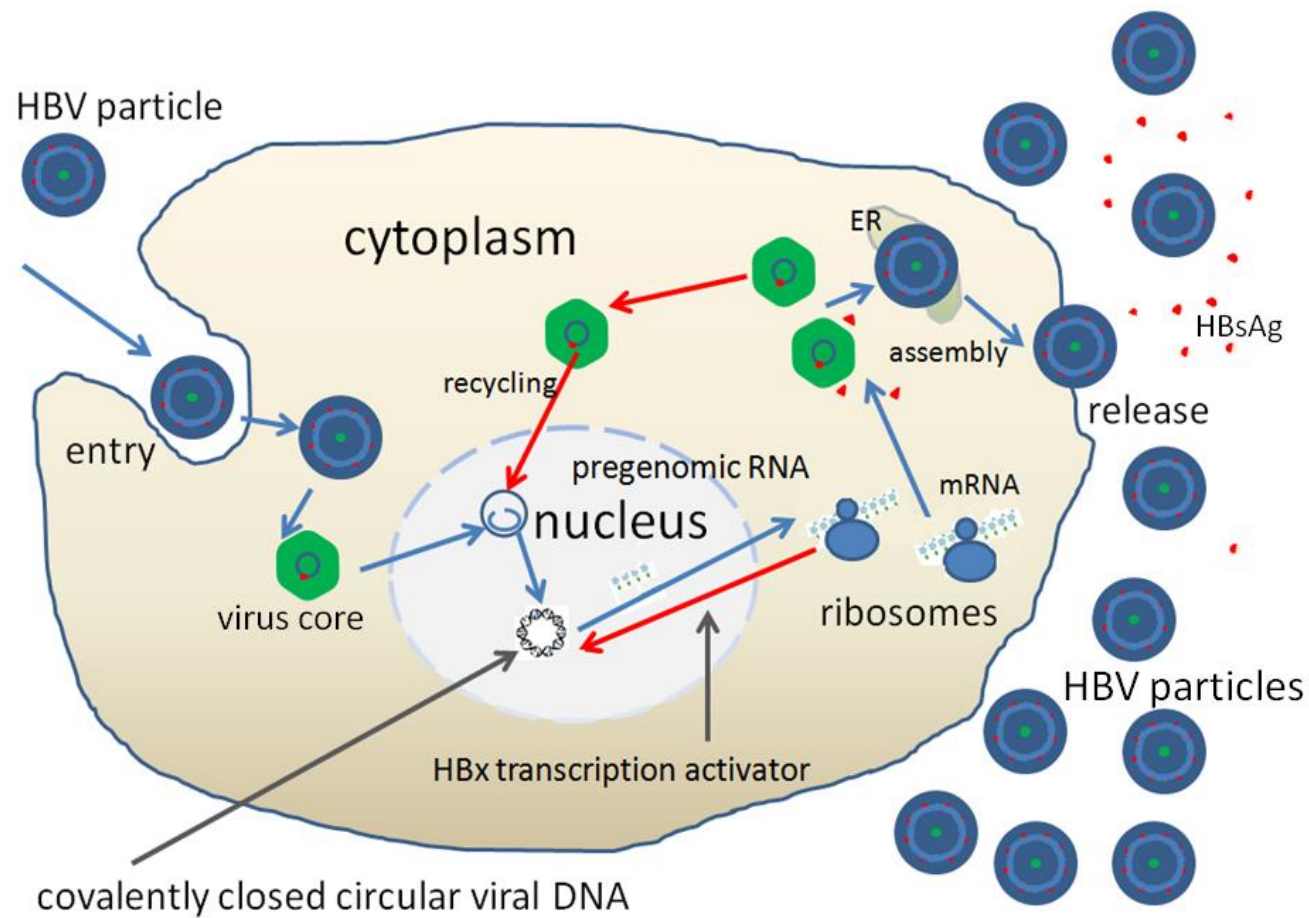
HBc-antigen, HBe-antigen, HBx-antigen

- Özək hissədə yerləşmiş **HBc-antigen** (ingiliscə, *core* - özək) qanda sərbəst vəziyyətdə heç vaxt təsadüf edilmir. Onu virusla yoluxmuş hepatositlərdə aşkar etmək olar.
- **HBe-antigen** (ingiliscə, *envelope* – qışa, örtük) də özək antigeni olmaqla HBc-antigenin törəməsidir. HBe-antigenlərinin qanda olması virusun hepatositlərdə replikasiyasını göstərir.
- **HBx-antigen** – şiş transformasiyasına uğramış hepatositlərdə və qanda aşkar edilir. Bu antigen şiş supressiyaedici p53 zülalını neytrallaşdıraraq qaraciyərin ilkin xərçənginin inkişafına səbəb olur.

Reproduksiya

- HBs-antigen vasitəsilə hepatositlərə adsorbsiya olunduqdan sonra endositoz yolla hüceyrəyə daxil olur.
- Qişalardan azad olmuş virus DNT-si polimeraza fermenti ilə birlikdə hepatositin nüvəsinə daxil olur, burada genom DNT-nin natamam müsbət zənciri tamamlanır, beləliklə, tam ikisaplı DNT formalaşır.
- DNT üzərində müsbət-RNT (məlumat RNT) və pregenom RNT sintez olunur.
- Polimeraza fermenti əks transkriptaza kimi fəaliyyət göstərərək pregenom RNT üzərində virus DNT-nin mənfi sapını sintez edir. Sonra bu DNT üzərində digər DNT zənciri sintez edilir, lakin proses tam getmədiyindən müsbət zəncir bir qədər qısa - mənfi zəncirin 20-80%-i uzunluğunda olur.
- Virus özəyi Holci kompleksi membranından tumurcuqlanmaqla xarici qışa və HBs-antigen qazanmış olur.
- Virus hüceyrənin lizisi nəticəsində xaric olur, yaxud yenidən həmin hüceyrənin nüvəsinə daxil olaraq hüceyrədaxili sikli davam etdirir.

B hepatitis virusunun reproduksiya sxemi



İnteqrasiya

- Virusun replikasiyası ilə bərabər virus DNT-si sahib hüceyrənin genomuna inteqrasiya olunaraq fraqmentlər şəklində hüceyrə DNT-nin ayrı ayrı sahələrilə birləşir.
- İnteqrasiyadan sonra virus DNT-nin ancaq HBs-antigenə müvafiq sahəsindəki informasiya reallaşa bilər, bu isə hətta virus replikasiya oluna bilmədiyi təqdirdə belə HBs-antigenin sintezini təmin edir. Nəticədə qan zərdabında HBs-antigendən ibarət hissəciklərə – diametri təqribən 22 nm olan *sferik hissəciklərə* və diametri 22 nm, uzunluğu 50-230 nm olan *filamentoz hissəciklərə* rast gəlinir

Kultivasiya

- BHV toyuq embrionunda və əksər hüceyrə kulturalarında çoxalmır.
- Qarciyərin ilkin xərçəng toxumasından alınmış hüceyrə kulturasında, persist infeksiya kimi, sitopatik təsir göstərmədən və virionların çox az miqdarda toplanması ilə kultivasiya olunur.
- Şimpanze, qorilla, oranqutanq meymunları virusa həssas olduqlarından onlardan eksperimental model kimi istifadə edilir

Ətraf mühit amillərinə davamlılığı

- BHV ətraf mühit amillərinə və dezinfeksiyaedici maddələrə qarşı yüksək davamlılığa malikdir.
- 37⁰C-də 1 saat müddətində, qurudulmuş halda 25⁰C-də 1 həftə müddətində stabildir, -20⁰C temperaturda 10 ildən artıq saxlanılır. 100⁰C-də 1 dəq. müddətində öz yoluxuculuq qabiliyyətini itirir.
- 0,5% hipoxlorit təsirindən 3 dəqiqə müddətində inaktivləşir, lakin qanın və digər bioloji mayelərin tərkibindəki zülallar virusun stabilliyini artırdığından, belə materialların zərərsizləşdirilməsi üçün hipoxloritin daha yüksək – 5% konsentrasiyası lazım gəlir.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları

- İnfeksiya mənbəyi xəstələr və virusgəzdircilərdir.
- B hepatiti əsasən parenteral yoluxma mexanizminə malikdir. Virus, yoluxmuş şəxslərin bütün bioloji mayələrində rast gəlinir.
- Yoluxma istənilən parenteral manipulyasiyalar eləcə də, qan və qan preparatlarının köçürülməsi, habelə cinsi əlaqə zamanı baş verir.
- BHV transplasental yolla anadan dölə və doğuş zamanı doğuş yollarından uşağa yoluxa bilər.

Xəstəliyin patogenezi

- İnfeksion proses virusun qana daxil olması ilə başlayır. Gizli dövr 3-6 ay davam edir. Virusun ilkin replikasiya yeri dəqiq müəyyənləşdirilməmişdir. Onun hepatositlərdə çoxalması yoluxmadan iki həftə sonra başlayır.
- BHV qandan endositoz yolu ilə hepatositlərə daxil olur. Virus hepatositə daxil olduqdan sonra onun replikasiyası başlayır, DNT-nin müsbət-zənciri bütöv struktura qədər bərpa olunur, bundan sonra virus infeksiyasının integrativ və produktiv tipləri inkişaf edə bilər.

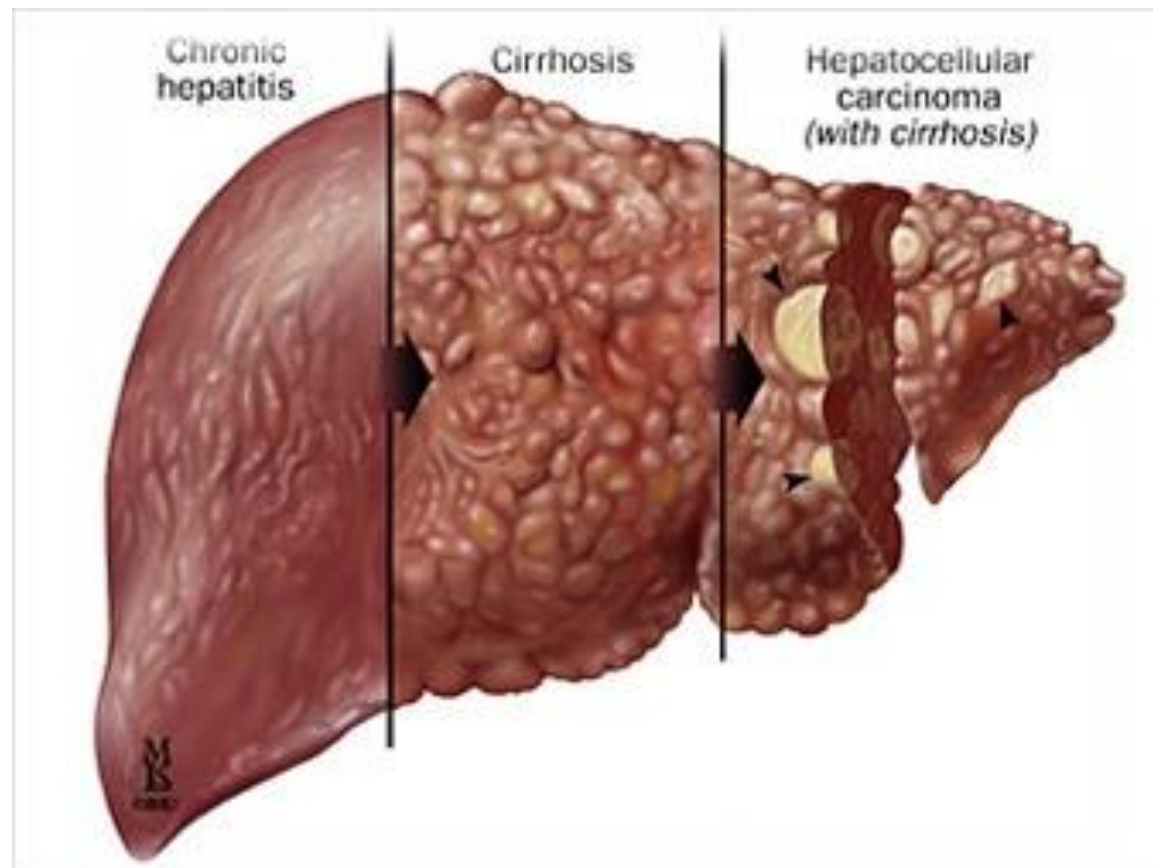
Xəstəliyin patogenezi

- **İnteqrativ infeksiya** virus DNT-nin hepatositin xromosomuna inteqrasiyası nəticəsində provirusun əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur. Bu zaman HBs-antigenin sintezi müşahidə olunur. Kliniki olaraq *virusgəzdiriciliklə* təzahür edən bu halın göstəricisi qanda HBs-antigenin aşkar edilməsidir.
- **Produktiv infeksiya** prosesində yeni virus hissəciklərinin yaranması baş verir. Kliniki olaraq bu, kəskin və ya xroniki hepatit şəklində cərəyan edən aktiv infeksiya proses kimi təzahür edir. Virus birbaşa sitolitik effekt törətmədiyindən, hepatositlərin immun mexanizmlər əsasında zədələnməsi, yəni sitotoksik T-limfositlərin yoluxmuş hepatositlərlə qarşılıqlı münasibəti nəticəsində baş verməsi güman edilir.

Xəstəliyin klinikası

- **Kəskin forma.** Xəstəliyin əsas klinik təzahürləri qaraciyərin zədələnmə simptomları, dispeptik pozğunluqlar, əzələ və baş ağrıları, qanda və sildikdə öd pigmentlərinin miqdarının artması və əksər hallarda sarılıqla müşayiət olunur. Sarılıqsız formalar da mümkündür. Kəskin hepatit 5-10% hallarda xroniki hala keçərək sirroza və ömürlük virusgəzdirciliyə səbəb ola bilər.
- **Xroniki forma** persistensiyaedici və xroniki aktiv hepatit kimi cərəyan edə bilər. *Xroniki persistensiyaedici hepatit* mülayim gedişə malik olur, çox vaxt qanda qaraciyər fermentlərinin cüzi artımı ilə müşayiət olunur. *Xroniki aktiv hepatit* daha ağır gedişə malik olaraq bir-sıra hallarda kəskin hepatit kimi cərəyan edə bilər. B hepatitinin xroniki forması kəskin qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyər sirrozu və qaraciyərin ilkin xərçənginin (hepatosellülar karsinoma) inkişafına səbəb olaraq ölümlə nəticələnə bilər.

B hepatiti zamanı qaraciyərdəki dəyişikliklər



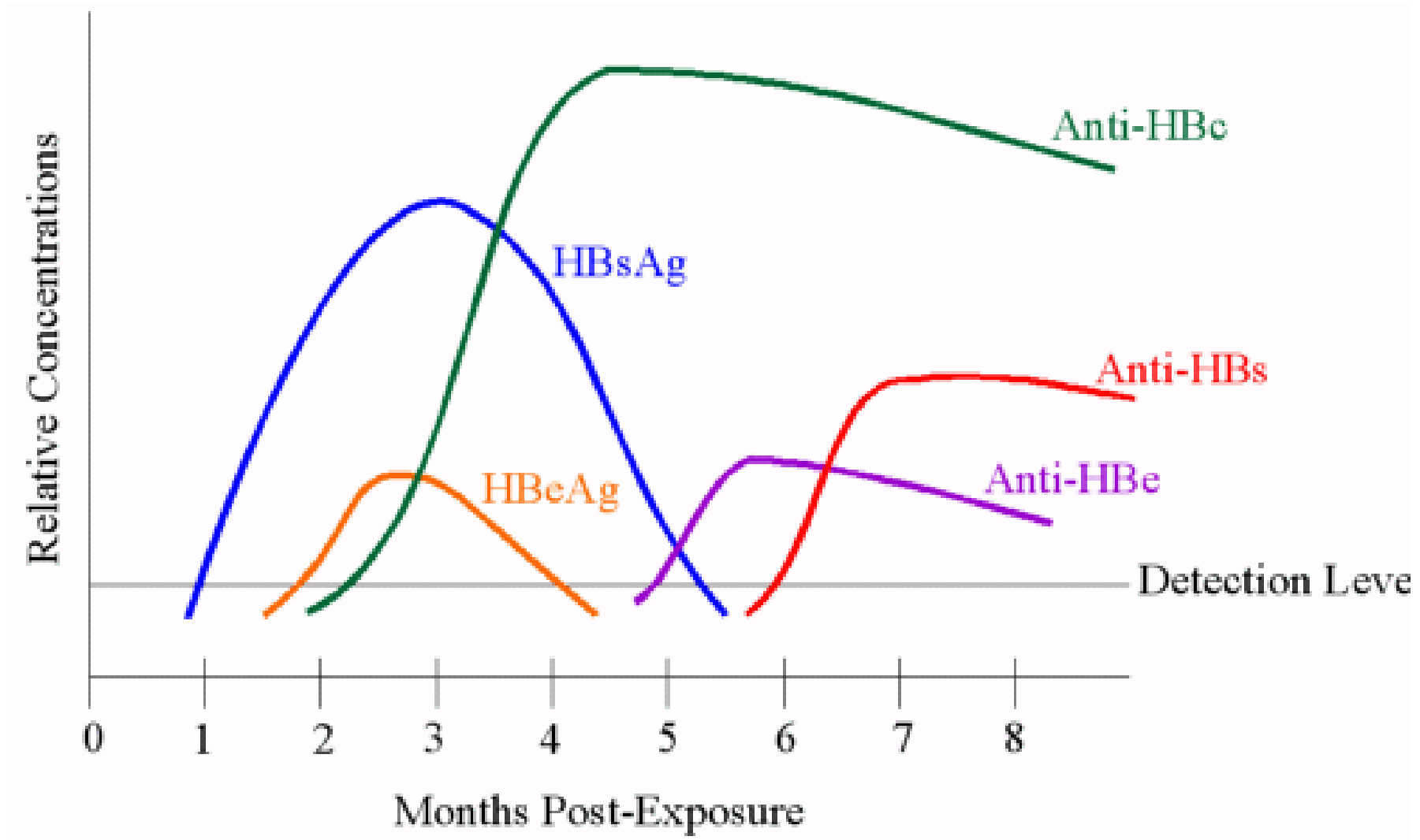
Mikrobioloji diaqnostika

- **Mikrobioloji diaqnostika** qan zərdabında BHV antigenlərinin və onlara qarşı əmələ gəlmiş anticisimlərin IFA vasitəsilə təyininə, eləcə də virus DNT-nin ZPR vasitəsilə aşkar edilməsinə əsaslanır.
- HBs-antigen xəstəliyin klinik və biokimyəvi əlamətlərinin təzahüründən 2-6 həftə sonra təyin edilməyə başlayır və adətən 6 ay sonra yox olur.
- Xroniki virusgəzdircilik zamanı HBs-antigen qan zərdabında 6 aydan daha çox müddətdə - illərlə mövcud ola bilər.

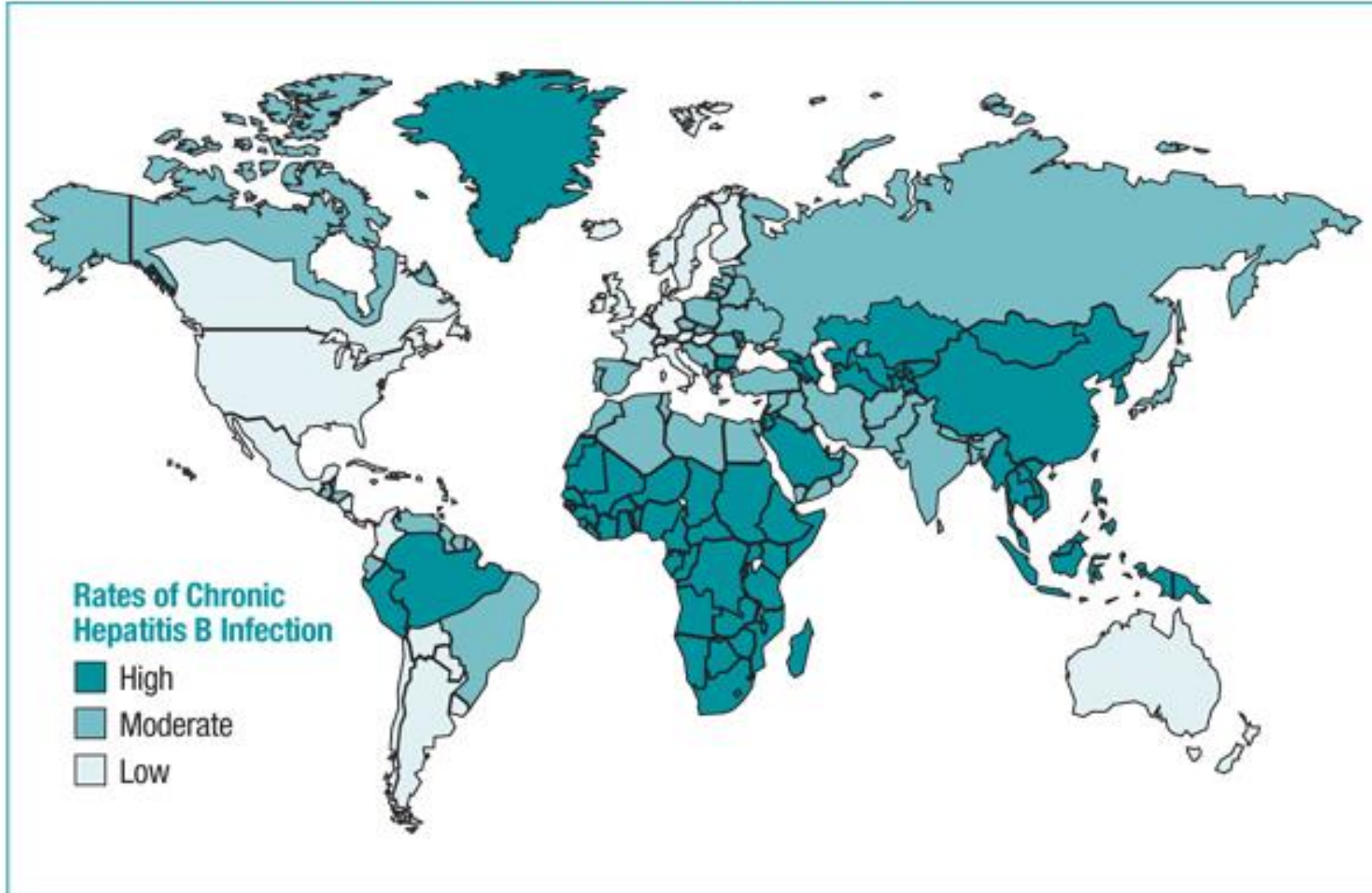
Mikrobioloji diaqnostika

- Xəstəliyin klinik əlamətlər dövründə aşkar edilən anti-HBc-IgM anticisimlər virusun replikasiyasını göstərir.
- HBe-antigen xəstəliyin klinik əlamətlərinin təzahüründən bir qədər sonra təyin edilməyə başlayır.
- Xroniki virusgəzdircilik zamanı anti-HBe-anticisimlər qan zərdabında 6 aydan daha çox müddətdə mövcud olur.

B hepatiti zamanı seroloji markerlərin dinamikası



Worldwide Rates of Chronic Hepatitis B



Müalicə

- B hepatitinin antivirus müalicəsində rekombinant *alfa-interferon* tətbiq edilir, lakin bu preparat xəstələrin yalnız 35%-də uzunmüddətli remissiyanı təmin edir.
- Revertazanın inhibitoru olan *lamivudin*in tətbiqi BHV DNT-nin səviyəsini azaltsa da, müalicə kəsildikdən sonra, yaxud rezistentlik inkişaf etdiyi təqdirdə virus replikasiyasının bərpa olunması müşahidə edilir

Profilaktika

- Parenteral manipulyasiyalar zamanı donorların qan, orqan və toxumalarının HBs-antigeninə görə yoxlanması, birdəfəlik tibbi alətlərdən istifadə etmək vacibdir.
- Spesifik profilaktika üçün istifadə edilən, tərkibində HBs-antigen olan *rekombinant vaksin* gen mühəndisliyi ilə maya göbələklərində, yaxud köçürülən toxuma kulturlarında əldə edilir. Həyatının ilk günlərində bütün yenidoğulmuşlara vaksinasiya, sonra isə peyvənd təqviminə əsasən bir və altı aydan sonra revaksinasiya aparılır. B hepatiti ilə yoluxa biləcək yüksək risk qrupundan olan yetkin şəxslər üçdəfəlik vaksinasiya edilir. Postvaksinal immunitet 7 ildən az olmayaraq davam edir.
- Tərkibində BHV-na qarşı yüksək titrlərdə anticisimlər olan *B hepatiti əleyhinə spesifik immunoqlobulin* xəstələrin materialları ilə təmasdan sonra (yoluxma təhlükəsi olduqda) adətən vaksina ilə birlikdə istifadə edilir.

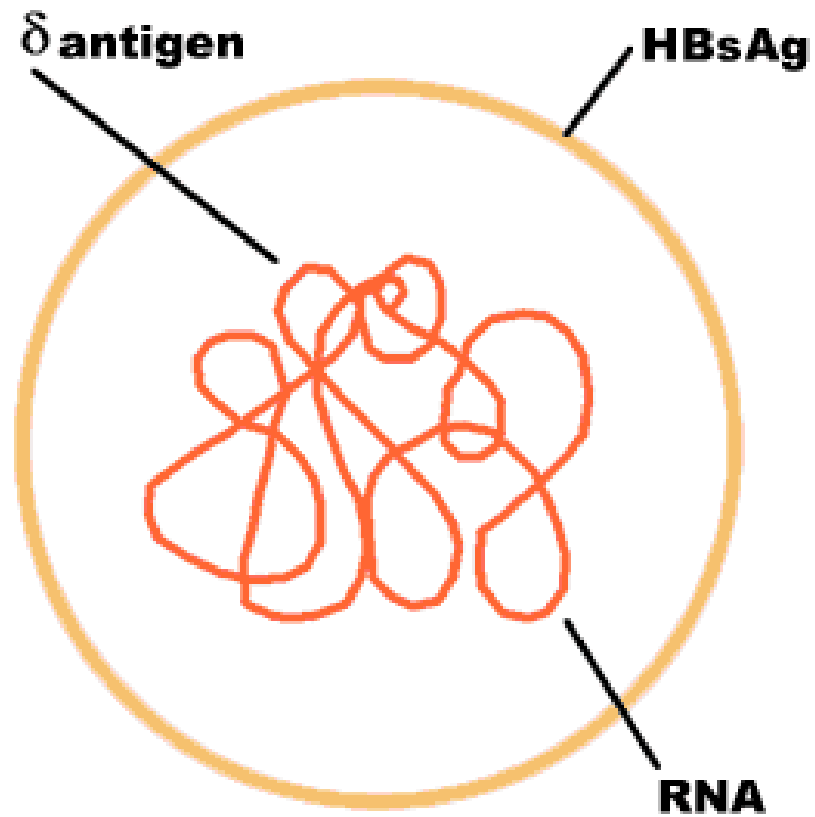
Rekombinant vaksin



D hepatit virusu

- D hepatit virusu (DHV) B hepatit virusunun satelliti olub, sərbəst halda xəstəlik törətmir. Bu virus B hepatitli bəzi xəstələrdə aşkar edilir.
- DHV təsnif edilməmişdir, yəni onun təsnifatdakı yeri dəqiq müəyyənləşdirilməmişdir.
- Virion 35-37 nm ölçülü olub, kürəvi formaya malikdir. Xaricdən HBs-antigendən ibarət qısa ilə əhatə olunmuşdur.
- Genom həlqəvi, mənfi təksaplı RNT-dən ibarətdir, ancaq bir zülalın – özək antigeni olan delta-antigenin sintezini kodlaşdırır.

D hepatitis virusu



D hepatit virusu

- Virus satellit olduğundan o, sərbəst halda reproduksiya olunmaq qabiliyyətindən məhrumdur.
- Virusun reproduksiyası BHV ilə yoluxmuş hepatositlərdə gedir. Reproduksiya prosesində virusun xarici qışası BHV-nin HBs-antigeni hesabına formalaşır.
- Ona görə də D hepatiti sərbəst olaraq rast gəlinmir, lakin B hepatiti ilə birlikdə müşahidə edildiyi təqdirdə sonuncu daha ağır gedişə malik olur.

D hepatit

- İnfeksiya mənbəyi BHV gəzdiriciləridir, virusun yoluxma yolları B hepatitdə olduğu kimidir.
- D hepatitinin gizli dövrü 2-12 həftə davam edir. BHV və DHV ilə eyni zamanda yoluxma – *koinfeksiya* xəstəliyin mülayim formasının inkişafına səbəb olur.
- B hepatitinin xroniki forması ilə xəstə olan şəxslərin DHV ilə yoluxması - *superinfeksiya* isə kəskin qaraciyər çatışmazlığına və sirroza səbəb olmaqla (fulminant hepatit) infeksiyanın gedişini ağırlaşdırır.

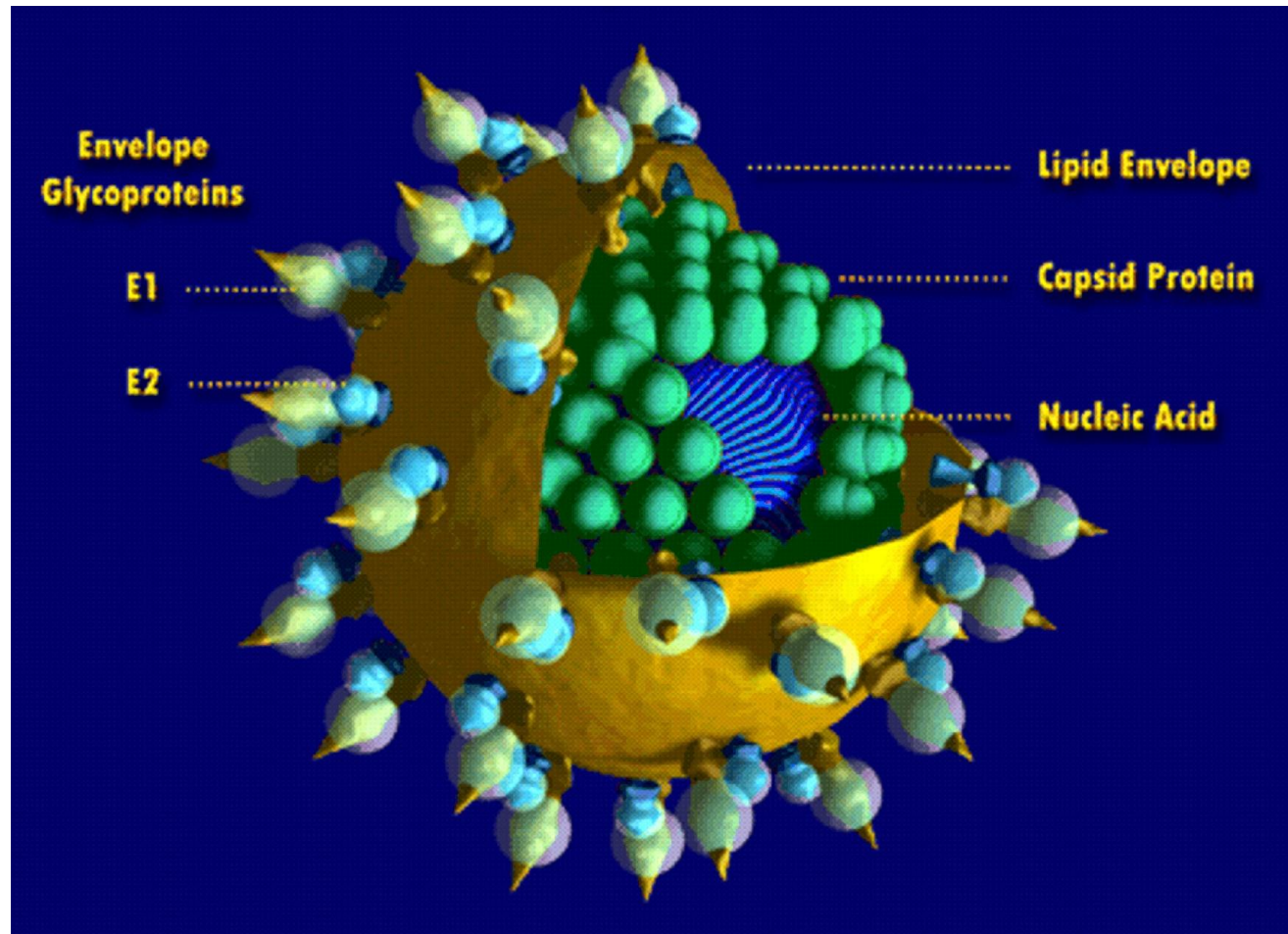
D hepatitin diaqnostikasi

- Diagnostika qan zərdabında delta-antigeninin və ona qarşı anticisimlərin (anti-DHV IgM) IFA vasitəsilə aşkar edilməsi
- Virus RNT-nin ZPR ilə aşkar edilməsi.

C hepatitis virusu

- C hepatitis virusu (CHV) *Flaviviridae* fəsiləsinin *Hepacivirus* cinsinə aid edilmişdir.
- Strukturuna görə *Flaviviridae* fəsiləsindən olan digər viruslarla oxşar olan CHV 50-60 nm ölçülü, kürəvi formaya malik, mürəkkəb quruluşlu RNT-tərkibli virusdur. Nuklokapsidi əhatə edən xarici ikiqatlı lipoproteid qışanın səthində E1 və E2 qlikoproteinləri (ingiliscə, *envelope* - qışa) yerləşir.
- RNT sekvenləşdirmə analizi vasitəsilə virusun **6 *genotipi*** müəyyənləşdirilmişdir, bunlar da öz növbəsində 100-dən artıq subtiplərə bölünür. Genom nukleotidilərinə görə genotiplər biri-birindən 25-35%, subtiplər isə 15-25% fərqlənir.
- 1-4-cü genotiplərlə törədilən C hepatiti daha çox müşahidə edilir.

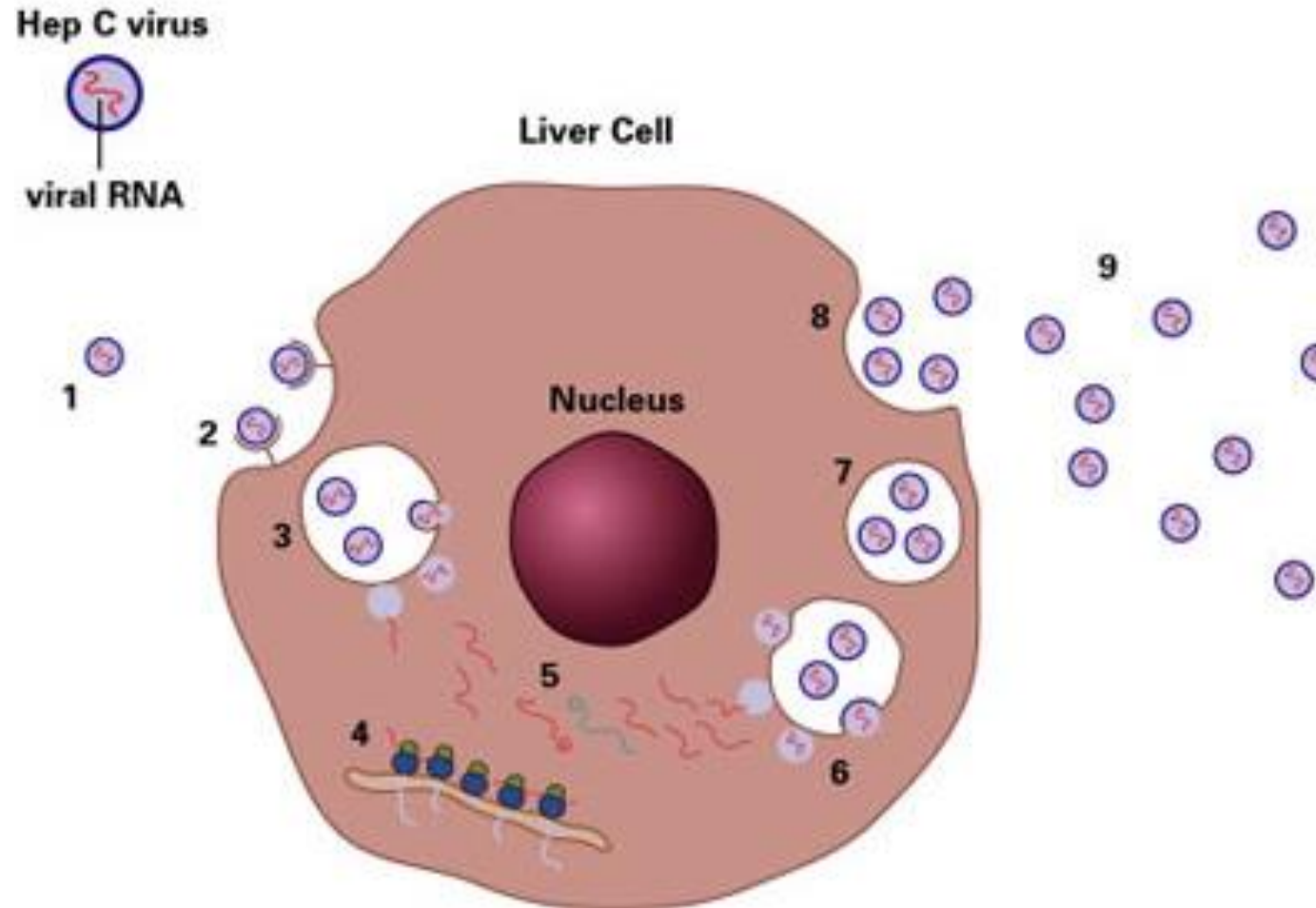
C hepatitis virusu



Reproduksiya

- CHV reproduksiyası sahib hüceyrənin - hepatositlərin sitoplazmasında baş verir. Viruslar reseptor-endositoz yolla hüceyrəyə daxil olur. Sonra virus qişasının vakuol divarı ilə birləşməsi baş verir. Genom-RNT irimolekullu ilkin proteinin sintezini təmin edir. Virusun və sahib hüceyrənin proteazaları vasitəsilə bu proteinin parçalanması nəticəsində bütün struktur və qeyri-struktur zülalları əmələ gəlir.
- Yetkinləşmə plazmatik membrandan deyil, endoplazmatik şəbəkə membranından tumurcuqlanmaqla baş verir və yetkin virionlar hüceyrədaxili vakuollarda toplanır.

C hepatitis virusunun reproduksiyası sxemi



Kultivasiya

- Virus toyuq embrionlarında çoxalmır, hemolitik və hemaqqlütinasiyaedici aktivliyə malik deyil.
- Eksperimental model şimpanze meymunlarıdır. Hüceyrə kulturlarına çətinliklə adaptasiya olunur.
- Efirin, detergentlərin, ultrabənövşəyi şüaların təsirinə və 50⁰C-yə qədər qızdırılmağa həssasdır

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları

- İnfeksiya mənbəyi virus gəzdiricilər və xəstələrdir.
- Yoluxma mexanizmi B hepatitində olduğu kimidir.
- Xəstəlik transplasentar yolla anadan dölə B hepatitində olduğundan daha az hallarda (3-10%) ötürülür, ana südündən südəmər uşaqlara virusun yoluxma riski müəyyənləşdirilməmişdir.
- Bütün yoluxma hallarının təqribən 7-8%-i cinsi yolla baş verir.

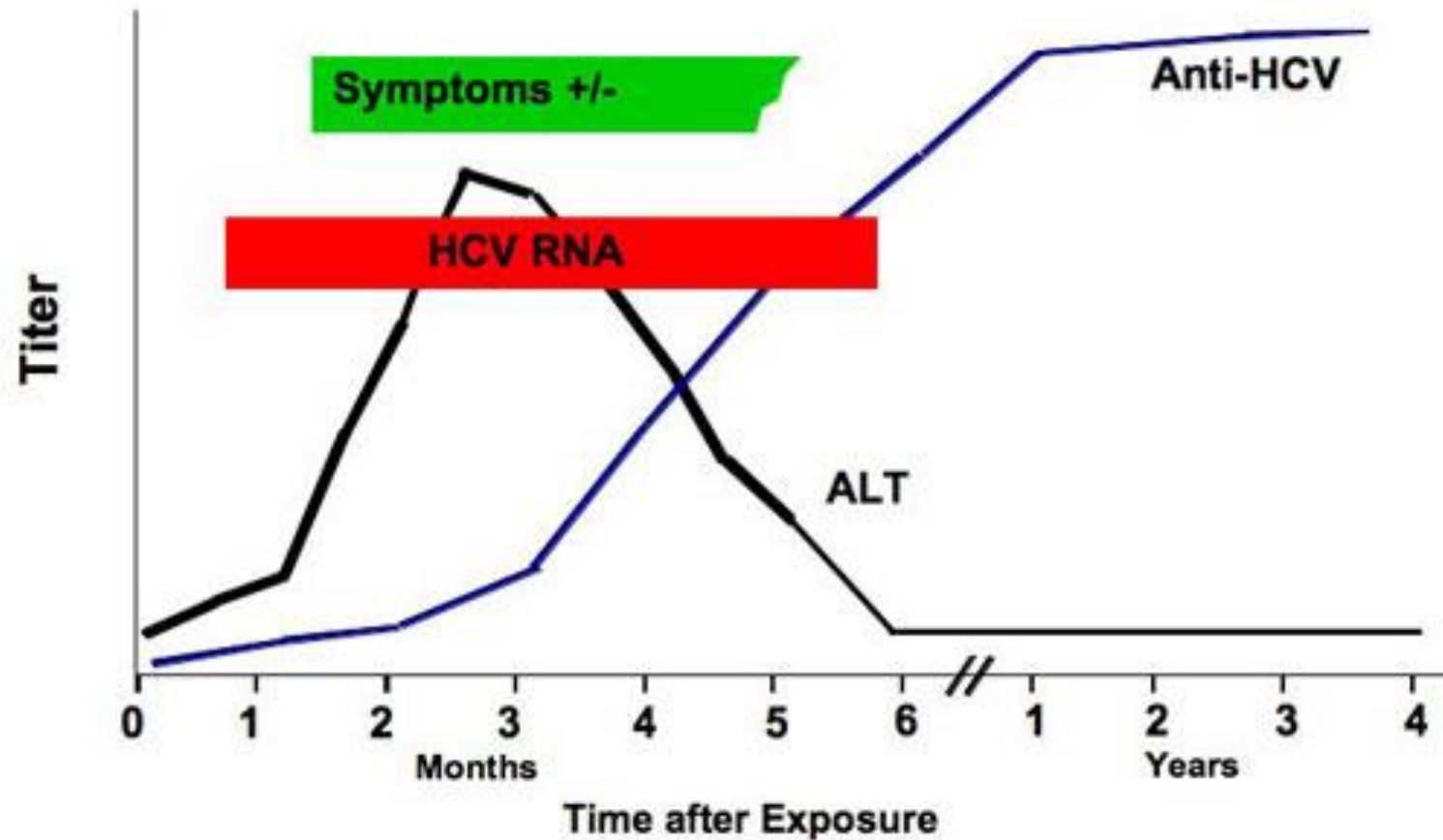
Xəstəliyin patogenezi və klinik təzahürləri

- Gizli dövr 6-7 həftə davam edir. C hepatitinin patogenezi virusun hepatositlərdə çoxalması nəticəsində qaraciyərin funksiyalarının pozulmasını ifadə edir. Klinik gedişinə görə B hepatitinə nisbətən yüngül gedişə malik olan C hepatiti çox vaxt subklinik əlamətlərə malik olur
- Yalnız 20-30% hallarda sarılıq, 10-20% hallarda isə qızdırma, anoreksia, zəiflik, qarın nahiyyəsində ağrılar kimi qeyri-spesifik əlamətlərlə təzahür edir.
- Sarılıqsız formalar tez-tez rast gəlinir, lakin bu zaman xəstəliyi qanda alanin-transaminazanın artmasına əsasən aşkar etmək olar. Xəstələrin 70-90%-də ***xroniki hepatit*** inkişaf edir, bunların da əksəriyyətində ***xronik aktiv hepatit*** və təqribən 10-20%-də ***sirroz***, bəzən isə ***hepatosellular karsinoma*** inkişaf edir.
- ***3-ci genotiplə*** törədilən xəstəliklərdə öz-özünə sağalma halları daha çox hallarada müşahidə edilir. ***4-ci genotip*** isə kəskin formadan sonra daha çox xronikləşməyə meyilli olan xəstəlik törədir.

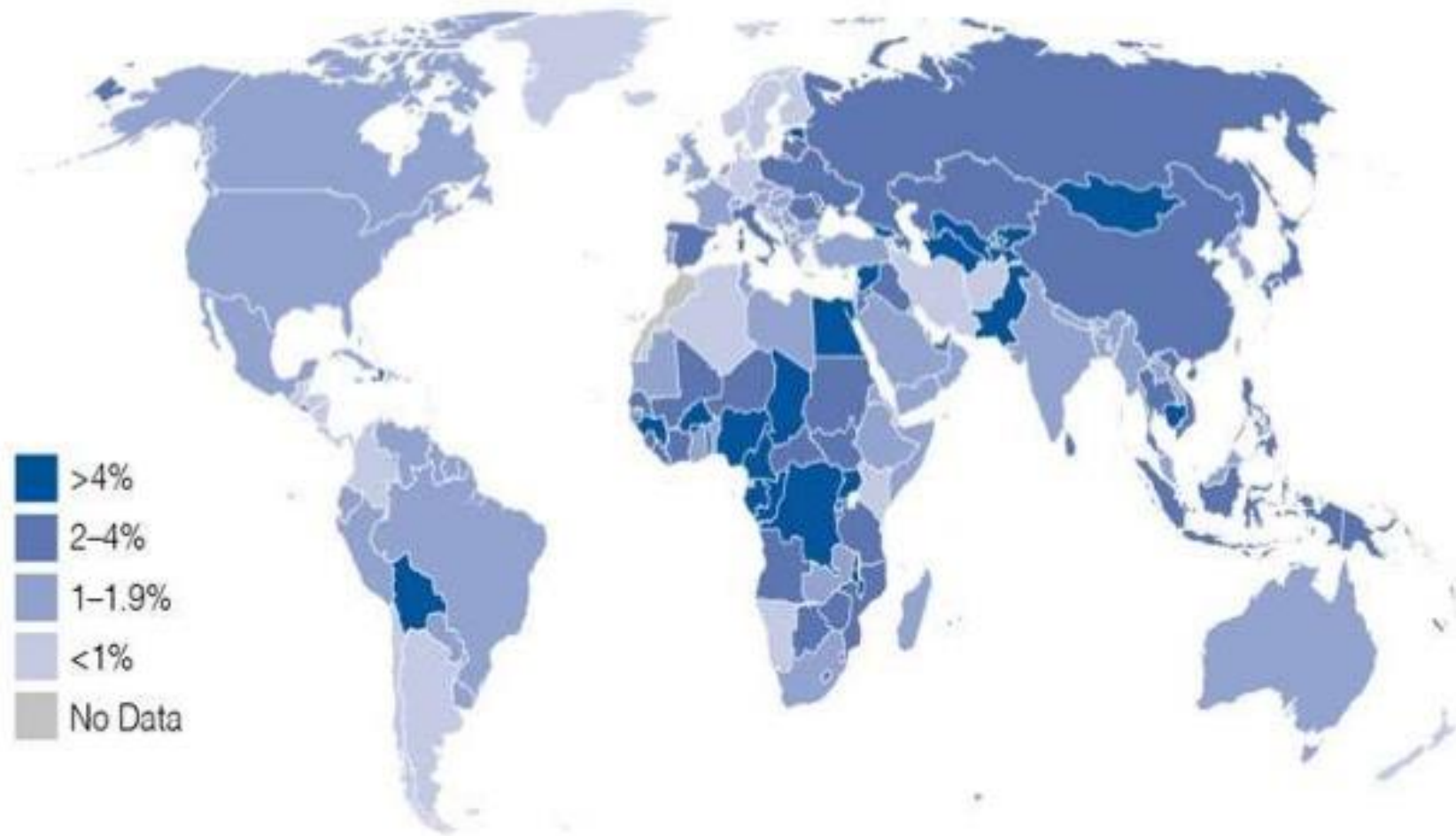
Mikrobioloji diagnostika

- Seroloji müayinə virusa qarşı anticisimlərin IFA vasitəsilə təyin edilməsinə əsaslanır. CHV-na qarşı anticisimlər xəstələrin təqribən 50-70%-də klinik əlamətlərlə eyni vaxtda, qalan hallarda isə bundan 3-6 həftə sonra aşkar edilir və illərlə (25 il və daha artıq) saxlanılır.
- Xəstələrin qanında virus RNT-ni real taym ZPR vasitəsilə aşkar etmək olar, bu üsulla həmçinin virusun genotipini də təyin etmək mümkündür.

C hepatiti zamanı seroloji markerlərin dinamikası



Global Hepatitis C Prevalence



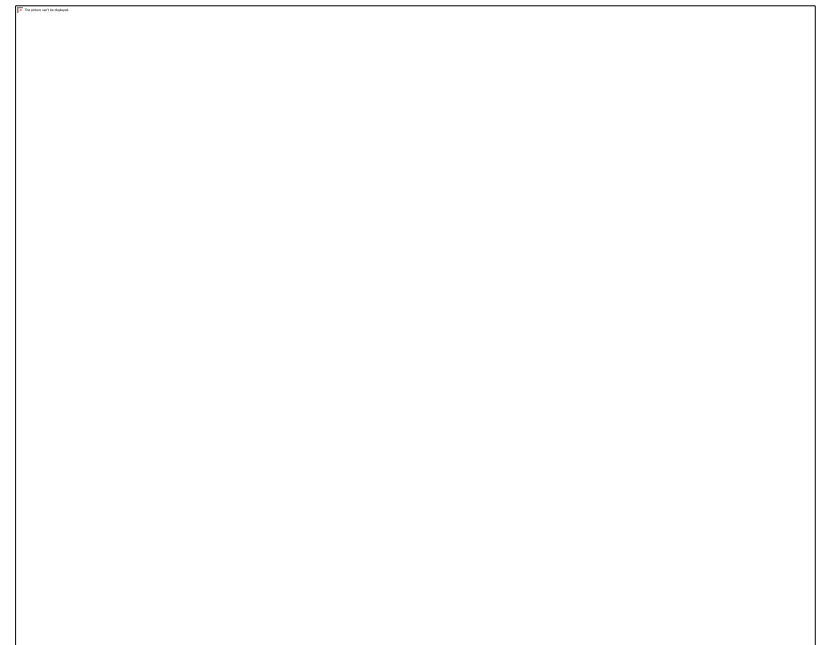
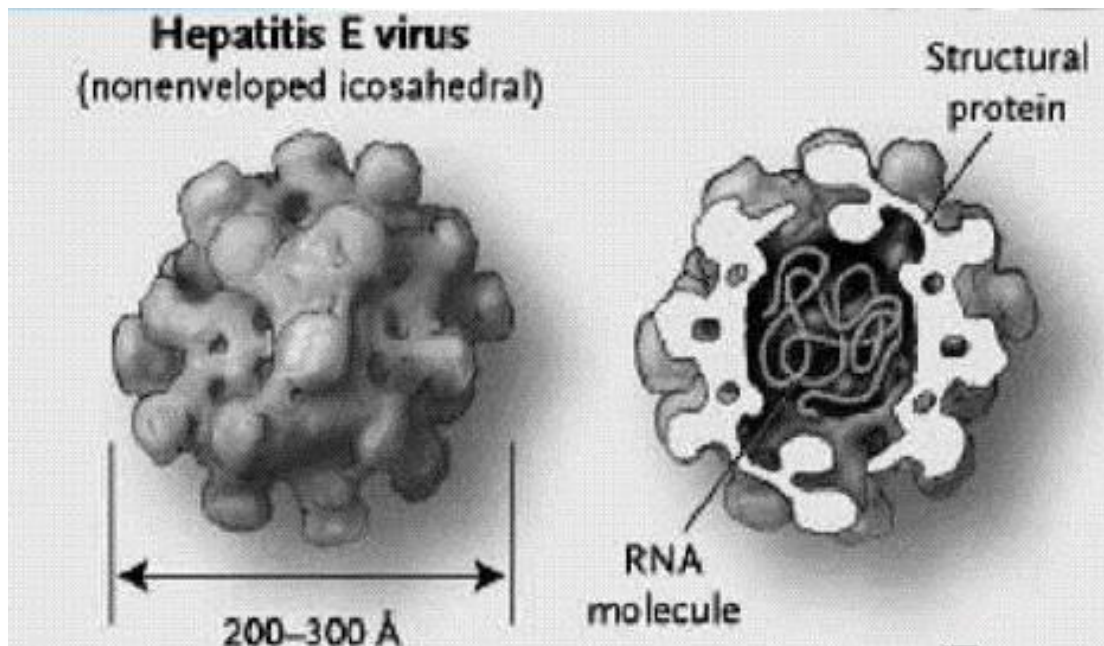
Source: Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011; 17:107–115.

Müalicə

- C hepatitinin müasir müalicəsində *alfa-interferon və ribavirin* kombinasiyası tətbiq edilir.
- Bu müalicə xəstələrin təqribən 50%-də effektiv olsa da, *1-ci genotiplə* törədilmiş C hepatitində zəif effektə malik olur.
- *2-ci genotiplə* törədilmiş C hepatiti isə müalicəyə nisbətən asanlıqla tabe olur.

E hepatitis virusu

- E hepatitis virusu (EHV) təsnif edilməyən naməlum fəsilənin *Hepevirus* cinsinə aid edilmişdir.
- Virus qışasız, sferik formalı olub, diametri 30-40 nm-dir.
- Genom müsbət təksaplı RNT-dən ibarətdir.

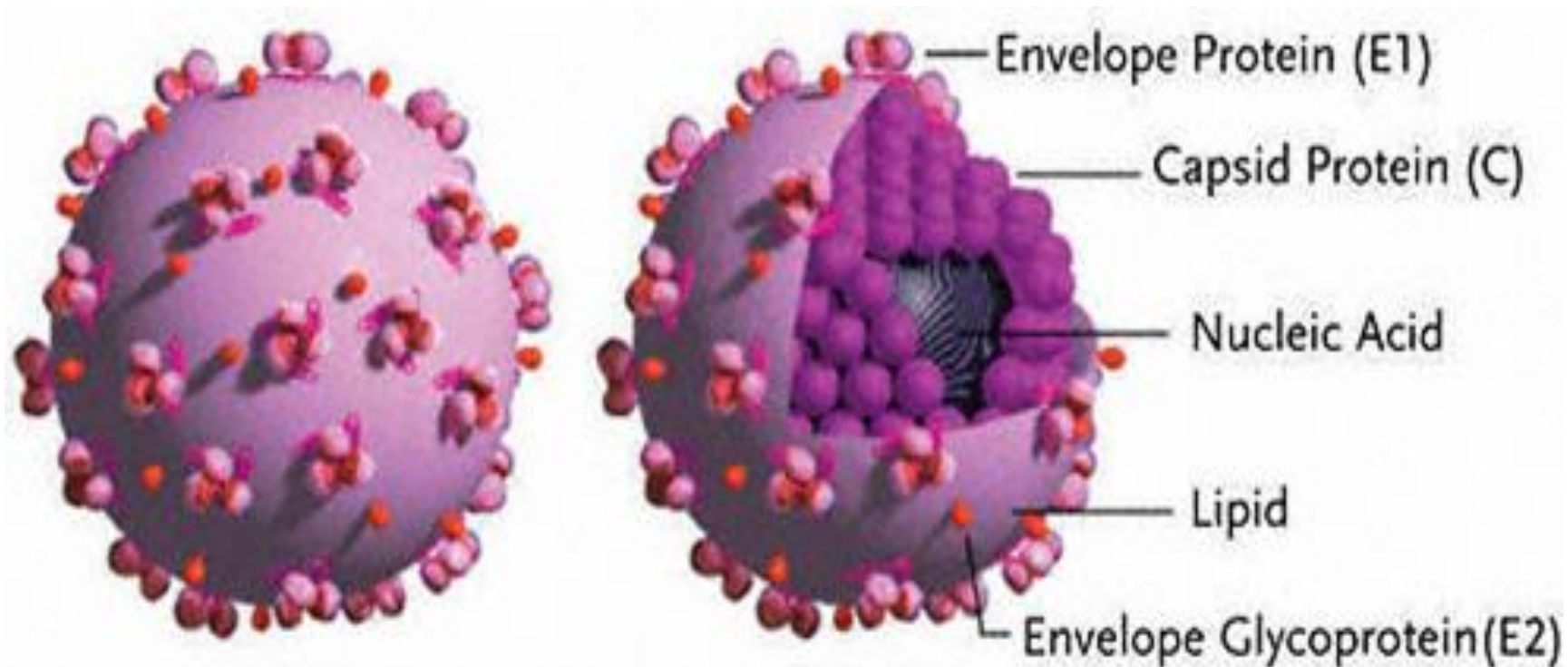


E hepatit (patogenez)

- İnfeksiya mənbəyi xəstə insanlardır, lakin bəzi heyvanlardan - gəmiricilərdən, pişiklərdən, donuzlardan və s. yoluxma ehtimalı vardır.
- Yoluxma A hepatitində olduğu kimi əsasən alimentar yolla, xüsusən su yolu ilə baş verir. 2-6 həftəlik gizli dövrdən sonra xəstəlik qaraciyərin mülayim zədələnmə əlamətlərilə, intoksikasiya, bəzi hallarda sarılıqla müşayiət olunur.
- Hamilə qadınlarda xəstəlik daha ağır gedişə malik olub, ölümə nəticələnə bilər. Keçirilmiş xəstəlikdən sonra dayanıqlı immunitet formalaşır.

G hepatitis virusu

- G hepatitis virusu CHV kimi *Flaviviridae* fəsiləsinin *Hepacivirus* cinsinə daxildir. Virusun 5 genotipi (A, B, C, D, E) məlumdur.



G hepatitis

- G hepatitis xəstəliyi on illərlə davam edən xroniki hepatitis kimi cərəyan edə bilər. Xəstələrin 60-70%-də tam sağalma və immunitet formalaşır.
- GHV əsasən cinsi yolla və qanla yoluxur.
- ABŞ-da donorların 2%-də, C hepatitis xəstələrinin 15%-də və İİV-infeksiyası olan şəxslərin isə təqribən 35%-də aşkar edilir.
- G hepatiti İİV-infeksiyası ilə birlikdə rast gəlinəndə İİV-infeksiyasından ölüm hallarının azalması müşahidə edilir, eləcə də xəstələrin qanında virus yükü daha az olur.

Retroviridae fəsiləsi (retroviruslar)

- *Retroviridae* fəsiləsi təksaplı RNT-tərkibli viruslardan ibarətdir. Fəsilənin adı virionların tərkibindəki RNT-dən DNT sintezini təmin edən fermentlə (RNT-asılı DNT-polimeraza, yaxud əks transkriptaza, yaxud *reverse transcriptase*) əlaqədar olaraq verilmişdir.
- Retroviruslar sferik formada olub, ölçülər 80-110 nm-dir. Virionun özək hissəsi ikosaedral kapsidlə əhatə olunmuş spiral nukleoproteindən ibarətdir, xaricdən lipid təbiətli qısa ilə əhatə olunmuşdur. Xairci qısanın səthində qlikoprotein çıxıntılar vardır.
- Özək hissənin mərkəzində virus genomu və onunla kompleks şəkildə birləşmiş əks-transkriptazanın olması xarakterdir.
- Genom iki identik müsbət saplı, xətti RNT-dən ibarətdir

Reproduksiya

- Səthi qlikoproteinlər vasitəsilə adsorbsiya olunmuş viruslar endositoz yolla hüceyrəyə daxil olurlar. Qişalardan azad olduqdan sonra virus-RNT üzərində virusspesifik əks transkriptaza fermenti vasitəsilə sintez olunmuş komplementar-DNT sahib hüceyrənin genomuna integrasiya olunaraq oarada **provirus** halında saxlanılır.
- Provirus DNT-si üzərində sahib hüceyrənin DNT-asılı RNT-polimeraza fermenti vasitəsilə virus RNT-si, eləcə də virus zülallarının sintezini təmin edən məlumat-RNT sintez olunur. Məlumat-RNT sahib hüceyrənin ribosomlarında virus zülallarının sintezini təmin edir, sonda virus RNT-si və zülalların birləşməsi nəticəsində formalaşmış virus tumurcuqlanma yolu ilə hüceyrəni tərk edir.

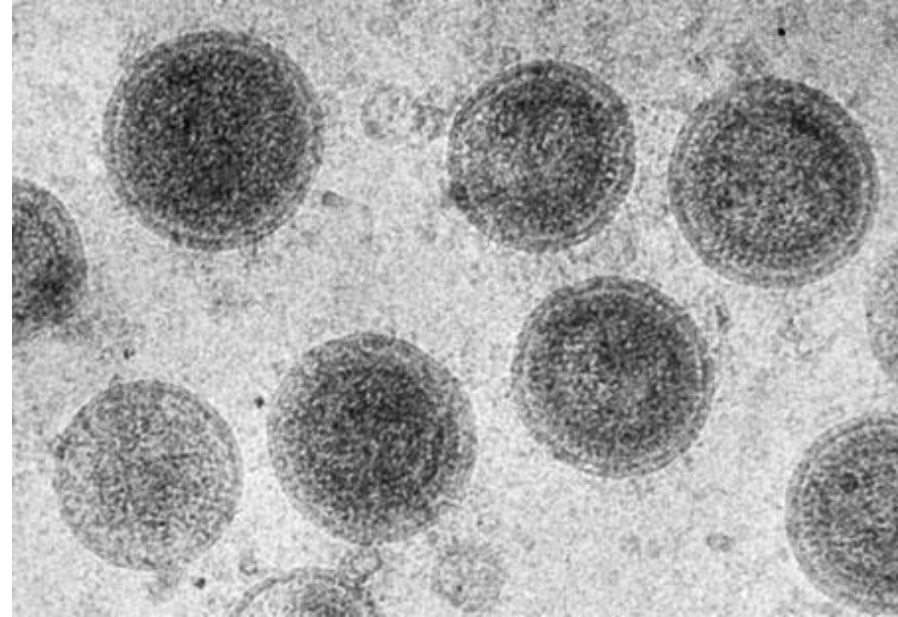
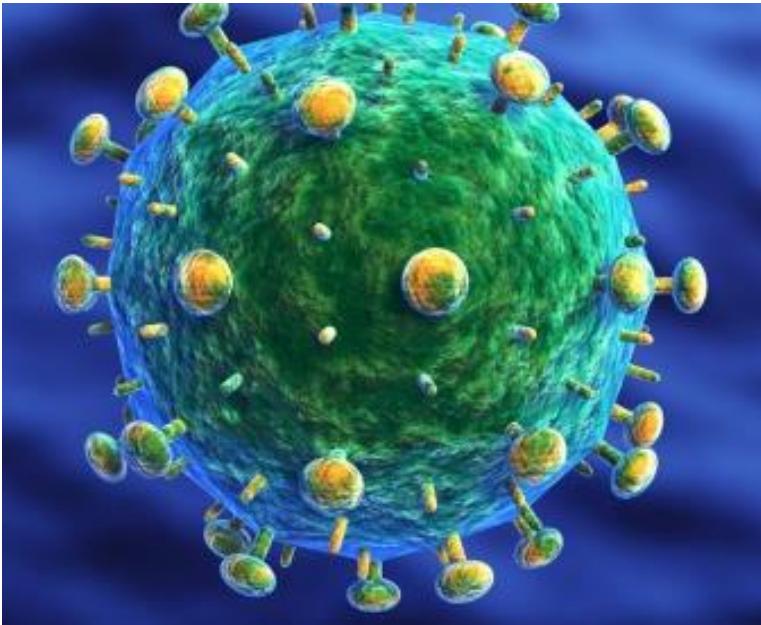
Retrovirusların təsnifatı:

- *Retroviridae* fəsiləsi çoxsaylı nümayəndələrə malik 7 cinsdən ibarətdir. Onların əksəriyyəti müxtəlif heyvanlarda bədən xassəli şişlər (xərçəng, sarkoma, leykoz və s) törədir.
- İnsan patologiyasında insanın immun çatışmazlıq virusu (HIV-1, HIV-2) və insanın T-limfotrop virusları (HTLV-1 və HTLV -2) daha çox əhəmiyyət kəsb edir

İnsanın immun çatışmazlıq virusu

- İnsanın immun çatışmazlıq virusu - İİV (ingiliscə, *human immunodeficiency virus* - *HIV*) *Retroviridae* fəsiləsinin *Lentivirus* cinsindən olan limfotrop virusdur
- İİV qazanılmış immun çatışmazlıq sindromu – QİÇS (ingiliscə, *acquired immunodeficiency syndrome* - *AIDS*) ilə nəticələnən İİV-infeksiyası törədir.

İnsanın immun çatışmazlıq virusu



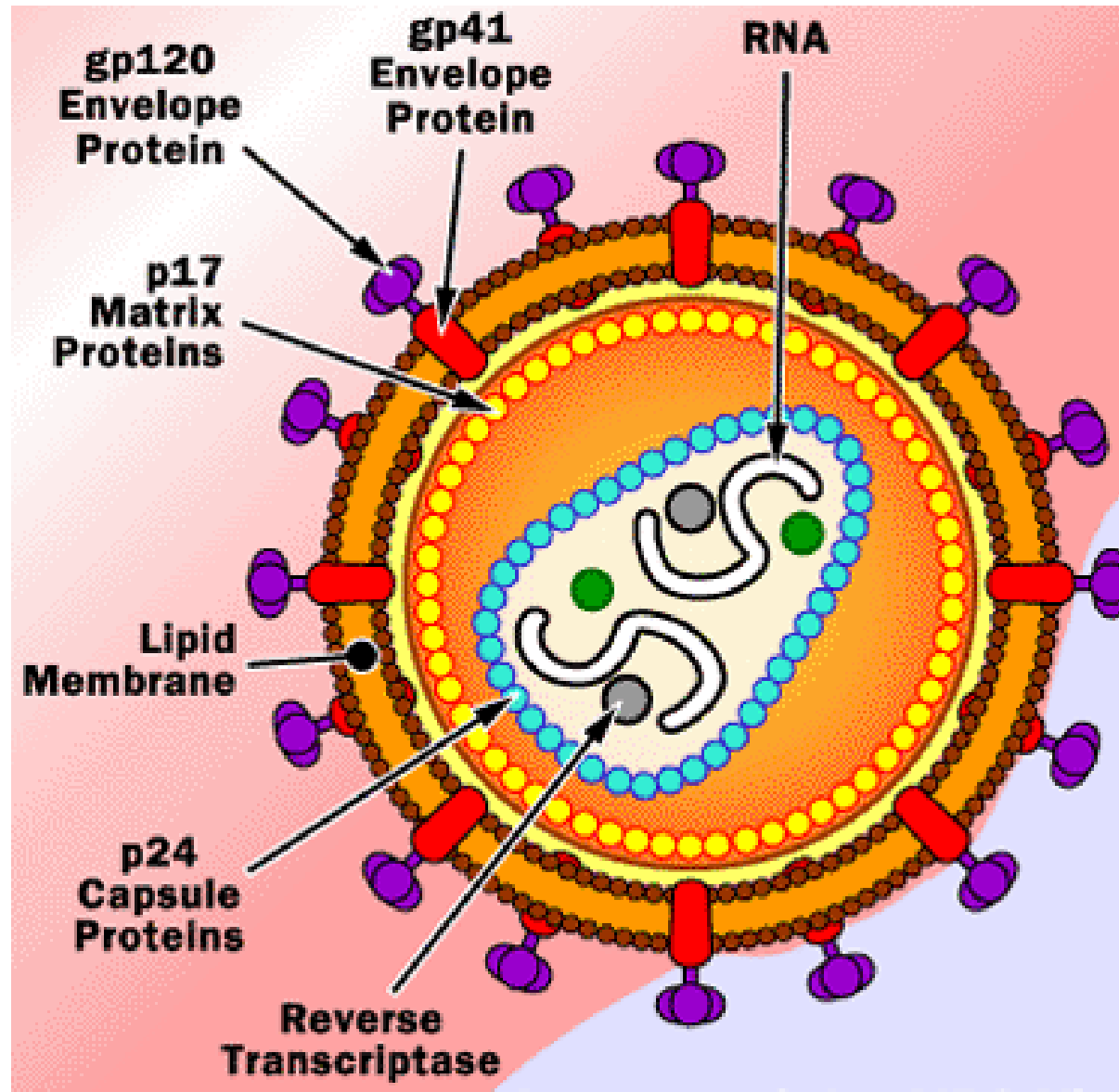
İİV quruluşu

- İİV RNT-tərkibli, təqribən 100 nm diametrli, sferik formalı virusdur. Strukturuna görə digər retroviruslara oxşardır.
- Xaricdən ikiqatlı lipid qışası ilə əhatə olunmuşdur. Bu qışada gp160 (molekul kütləsi 160 kDa) qlikoprotein çıxıntılar vardır. gp160 iki subvahiddən - virionun səthində epimembran vəziyyətdə yerləşmiş, molekul kütləsi 120 kDa olan gp120 və virusun qışasından keçərək transmembran vəziyyətdə yerləşmiş gp41 (molekul kütləsi 41 kDa) qlikoproteinlərindən ibarətdir.
- Virusun səthi gp 120 zülalında 5 dəyişkən sahə (V) vardır, bu da onun müxtəlif izolyatlarının antigen fərqlərini təmin edir. Bu sahənin olması hesabına İİV dəyişkənliyi grip virusuna nisbətən yüz dəfələrlə artıqdır.

İİV quruluşu

- Virionun özək hissəsi konusabənzər formada olub, p24 kapsid zülallarından, p17 matriks zülallarından, p10 proteaza zülallarından təşkil olunmuşdur.
- Özək hissədə digər retroviruslarda olduğu kimi əks transkriptaza fermenti vardır.
- Genom iki identik müsbət saplı, xətti RNT-dən ibarətdir. Virusun genomu dörd əsas struktur genlərdən (*gag*, *pro*, *pol*, *env*), 7 requlyator və funksional genlərdən (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*) ibarətdir. *Gag* geni (ingiliscə, *group antigen*) özək zülallarını, *pro* geni (ing., *protease*) proteaza zülallarını, *pol* geni (ing., *polymerase*) əks transkriptazanı, *env* geni (ing., *envelope* - qışa) isə gp160 qlikoproteinini kodlaşdırır.

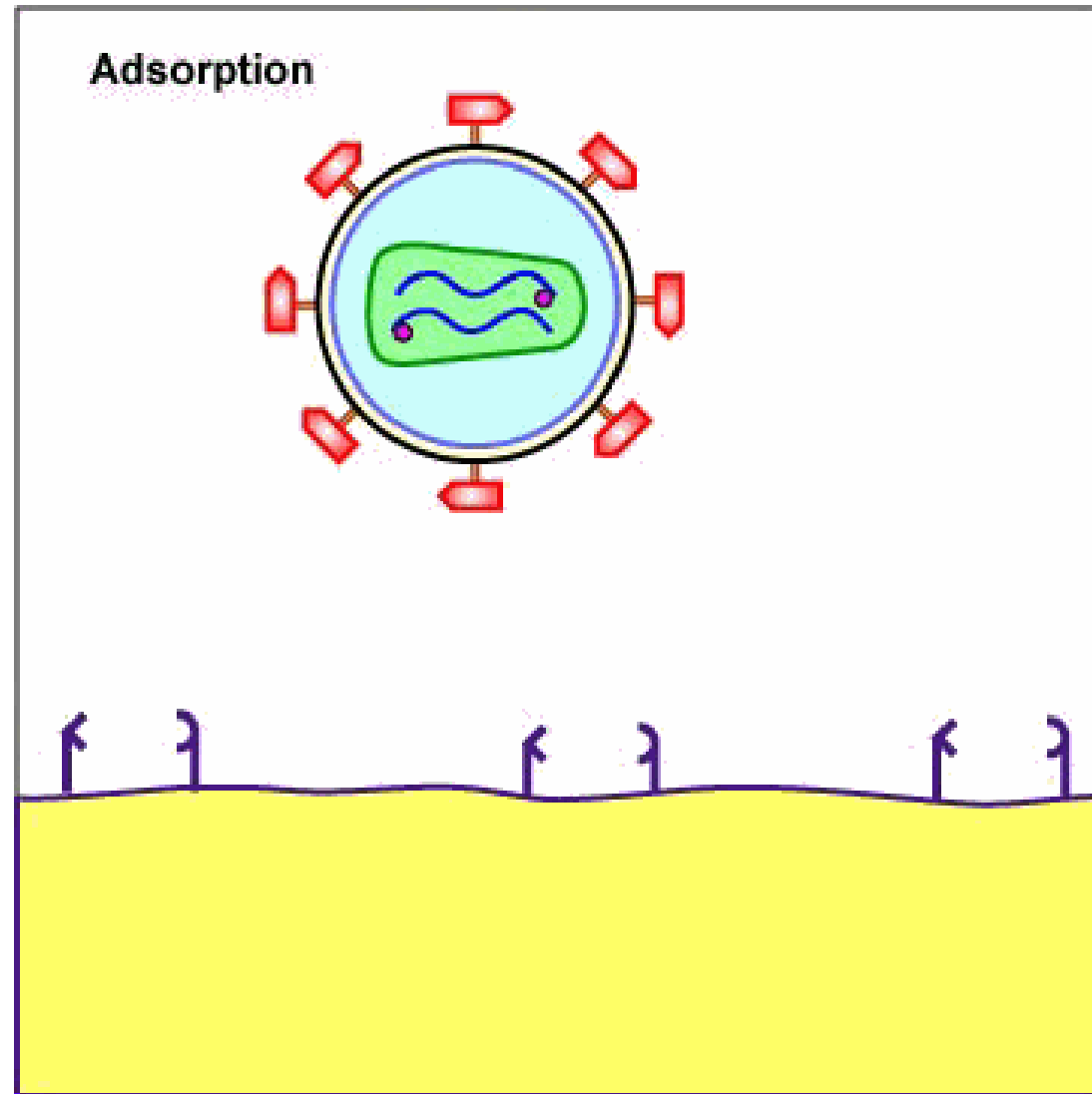
İİV quruluş sxemi



İİV reproduksiyası

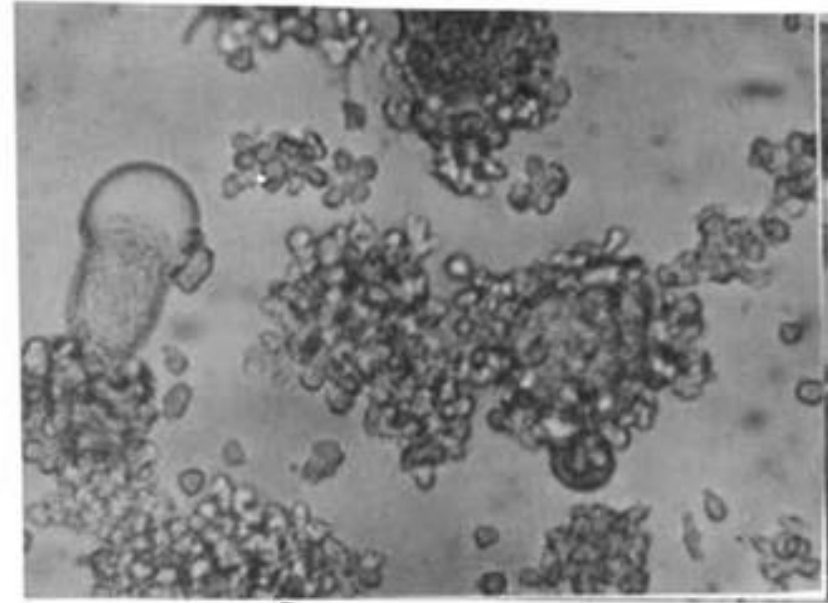
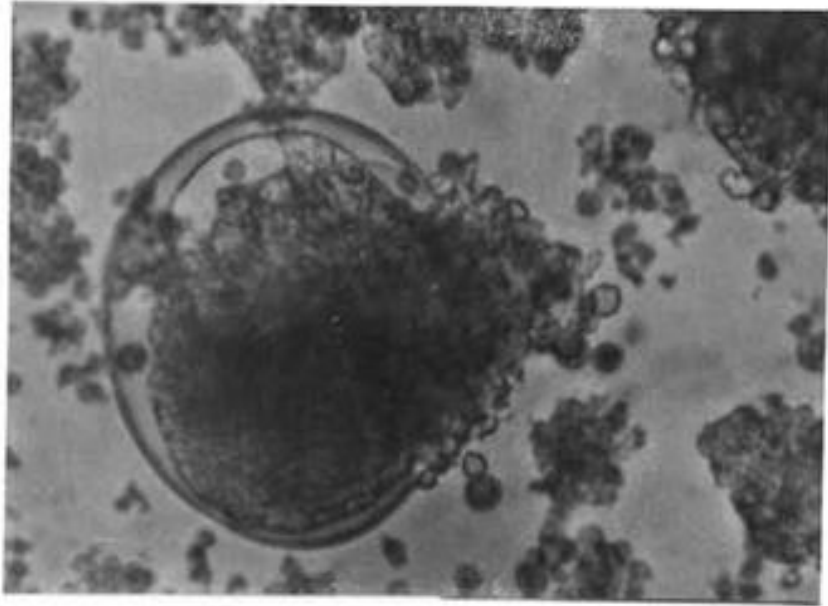
- İİV reproduksiyası digər retroviruslarda olduğu kimidir, lakin onkogen təbiətli retroviruslardan fərqli İİV sahib hüceyrəni lizisə uğrada bilir.
- Səthində CD4 reseptorları olan hüceyrələr İİV üçün hədəf hüceyrələrdir.
- Virus əsasən T-limfositləri, həmçinin monositar sıradan makrofaqları və dendrit hüceyrələrini, sinir toxumasının qliya hüceyrələrini və digər hüceyrələri zədələyir.
- Virusun gp120 zülalları bu hüceyrələrin səthindəki CD4 reseptorları ilə birləşdikdən sonra hüceyrəyə daxil olur.

İİV reproduksiyası



İİV kultivasiya

- İİV periferik qanın T-limfositləri və monositlərinin kulturasında kultivasiya edilir.



- Kulturada İİV-nin sitopatik təsiri. İnfeksiyadan sonrakı 5-ci gündə C8166 hüceyrələrinə müvafiq olaraq İİV-2 ştamlarının CBL-20 və ROD sitopatik təsiri ilə böyük, şar formalı sinsitiya (x100).

İİV tipləri

- Quruluş və antigen xüsusiyyətlərinə görə virusun 2 tipi - İİV-1 və İİV-2 fərqləndirilir.
- *Env* geninin müxtəlifliyinə görə İİV-1 üç qrupa (M, N və O) bölünür. Daha çox rast gəlinən M qrupu on genotipə, yaxud subtipə (A-J) malikdir.
- İİV-2 isə müvafiq olaraq 5 subtipə (A-E) bölünür.

İİV ətraf mühit amillərinə davamlılığı

- İİV ətraf mühitin fiziki və kimyəvi amillərinə davamsızdır. 50% spirt, 0,5% lizol, 0,5% formalin, 0,3% hidrogen-peroksid təsirindən 10 dəq. müddətində inaktivləşir. 56⁰C-də 10 dəq. müddətində, 100⁰C-də isə ani olaraq məhv olur. Lakin virus qurudulmuş vəziyyətdə, qurumuş qanda həftələrlə, donor qanında isə illərlə saxlanıla bilər.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları

- İnfeksiya mənbəyi xəstə insanlar və virusgəzdircilərdir.
- Yoluxma əsasən cinsi əlaqə, qan köçürmə, İİV ilə infeksiyalaşmış materiallarla parenteral yolla baş verir.
- Xəstə anadan dölə transplasentar, eləcə də ana südü ilə qidalandırma zamanı yoluxma mümkündür.



Patogenez

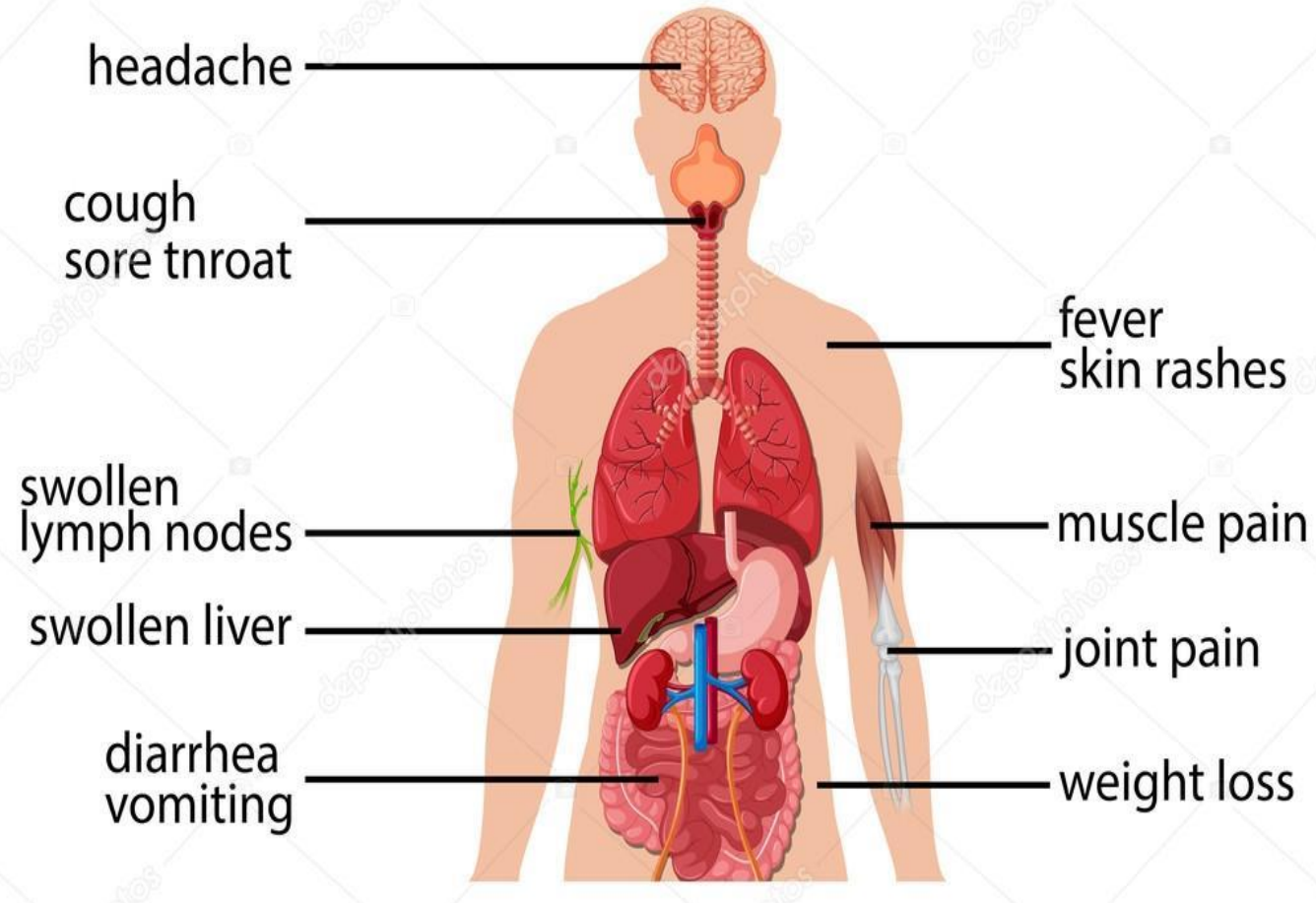
- Virus limfotropluğa malikdir və orqanizmə daxil olduqdan sonra CD4 reseptorlarına malik hüceyrələri, əsasən T-helperləri və makrofaqları zədələyir.
- İİV-infeksiyaları zamanı CD4 limfositlərin, təbii killerlərin, B-limfositlərin funksiyası pozulur, immun fəaliyyəti tənzimləyən digər amillərin hasilatı pozulur - *immun çatışmazlıq sindromu* baş verir.
- İmmun sistemin zədələnməsi (immun çatışmazlıq) infeksiyon və qeyri-infeksiyon mənşəli ikincili xəstəliklərin, ilk növbədə şərti-patogen mikroorqanizmlərlə törədilən infeksiyaların, həmçinin bədən xassəli şişlərin inkişafına səbəb olur.

İİV infeksiyasının klinik təzahürləri

- QİÇS əsasən immun sistemin zədələnməsi ilə xarakterizə olunan polimorf klinik təzahürlərə, uzunmüddətli gedişə və yüksək letallığa malik xəstəlikdir. Yoluxmadan sonra klinik əlamətlərin inkişafı, yəni QİÇS 10 illərlə sonra başlaya bilər.
- *İlkin infeksiya* 2-3 ay müddətində viremiya ilə müşayiət olunur. Bu dövrdə xəstələrin əksəriyyətində mononukleozə bənzər əlamətlər təzahür edir, CD4 limfositlərin sayı əhəmiyyətli şəkildə azalır. İlkin infeksiya əlamətləri qeyri-spesifik olub, yorğunluq, baş ağrıları, ürəkbulanma, səpgilər və gecə tərləmələri ilə təzahür edir.
- Sonralar immun cavabın inkişafı ilə əlaqədar viremiya azalır, CD4 limfositlərin sayı bərpa olunur, lakin virus limfa düyünlərinin yoluxmuş hüceyrələrində saxlanılır. Bu dövr klinik əlamətlər olmadan 10 illərlə davam edə bilər. Buna baxmayaraq virusun hədəf hüceyrələrdə, xüsusən CD4 limfositlərdə aktiv replikasiyası davam edir, nəticədə manifest infeksiya - QİÇS inkişaf edir.

İİV infeksiyasının klinik təzahürləri

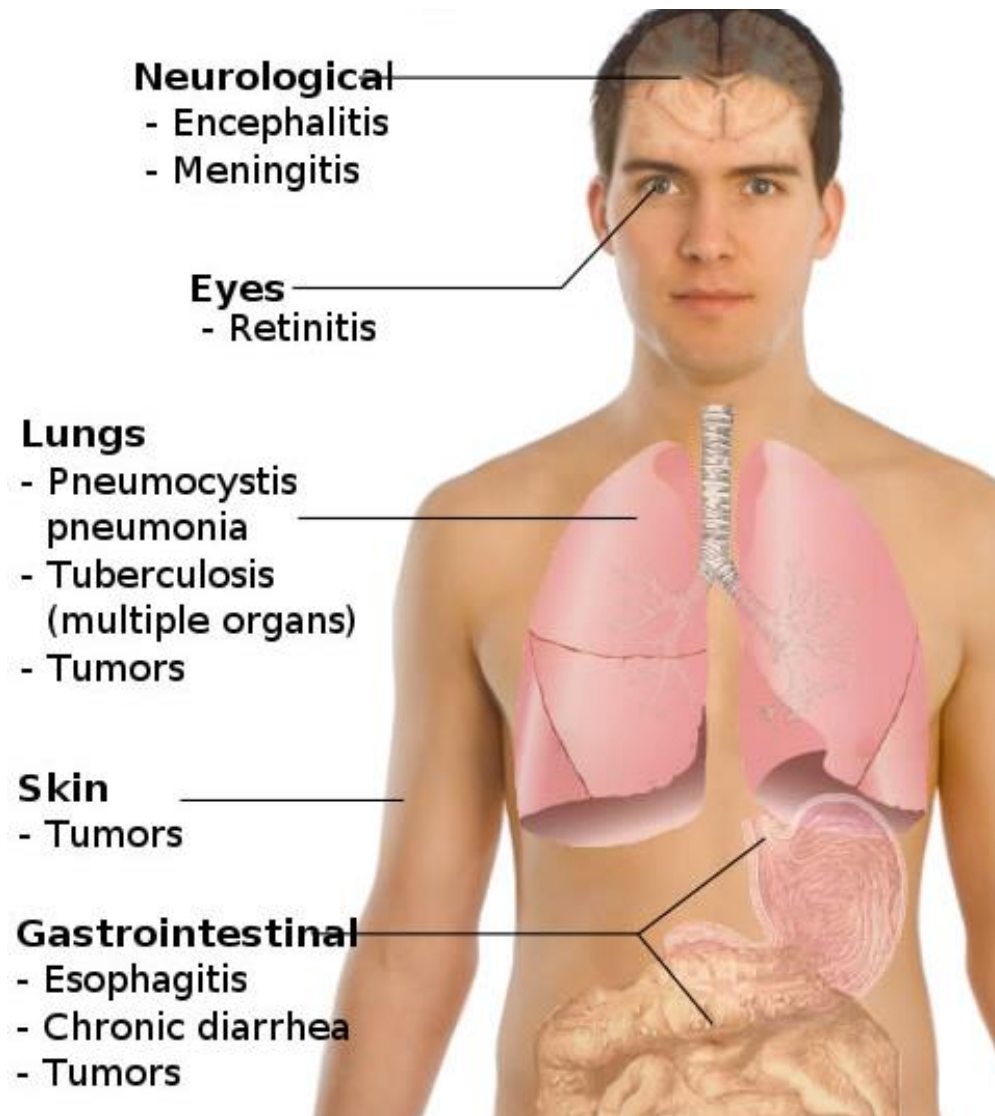
SYMPTOMS OF ACUTE HIV INFECTION



İİV infeksiyasının klinik təzahürləri (QİÇS)

- QİÇS immun sistemin supressiyası fonunda ağır gedişli ikincili infeksiyalar və qeyri-adi şişlərlə (xüsusən Kapoş sarkoması ilə) müşayiət olunur. Bu dövrdə xəstələrin qanında virusun miqdarı maksimuma çatır.
- Yetkin şəxslərdə QİÇS-in ən erkən əlamətlərindən biri xroniki diareyadır, nəticədə bədən çəkisinin progressiv azalması müşahidə edilir.
- Ağız boşluğunun, xüsusən dilin selikli qişalarında tüklü leykoplakiya və kandidozun təzahürləri olan ağ ləkələr, eləcə də limfadenopatiya xarakterdir.
- Klinik əlamətlər başladıqdan sonra xəstəlik müalicə olunmadıqda adətən 2 il müddətində ölümə nəticələnir.

QİÇS klinik təzahürləri



İİV infeksiyasının klinik təzahürləri (QİÇS)

- **Opportunistik infeksiyalar** QİÇS-in ən çox rast gəlinən təzahürlərindən olub, çox müxtəlif mikroorqanizmlər – ibtidailər (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* cinsi), göbələklər (*Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*), bakteriyalar (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Listeria monosytogenes*, *Nocardia asteroides*) və viruslar (*Cytomegalovirus*, sadə herpes virusu, varicella-zoster virusu və s. cinslərdən olan viruslar) tərəfindən törədilə bilər.
- **Bəd xassəli şişlər.** QİÇS xəstələrində immun sistemin supressiyasının daha bir təzahürü özünü bədxassəli şişlərlə göstərir. Əsasən viruslarla törədilən limfomalar, Kapoş sarkoması, Berkitt limfoması QİÇS xəstələrində digər şəxslərlə müqayisədə min dəfələrlə çox rast gəlinir.

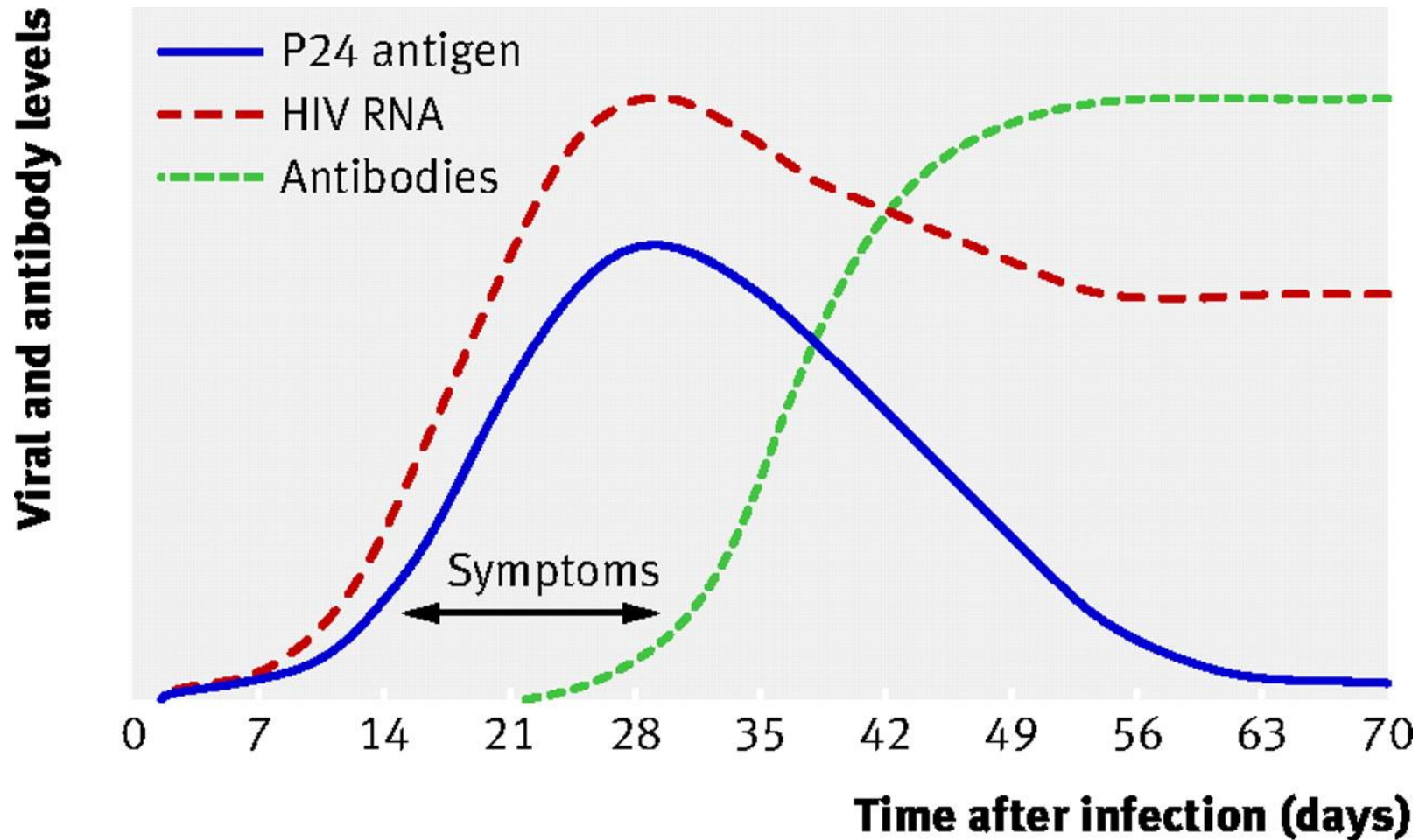
İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası

- İİV-infeksiyasının diaqnozu üç üsulla - virusoloji, seroloji və molekulyar-genetik üsullarla müəyyənləşdirilir.
- **Virusoloji üsul** törədicinin qanda, limfositlərdə aşkar edilməsinə əsaslanır.
- Virusların əldə edilməsinin ən həssas üsulu materialları mitogenlərlə stimullaşdırılmış periferik qan mononuklearlarının kulturalarında kultivasiya etməkdir.

İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası

- **Seroloji üsul** İİV-antigenlərinə qarşı anticisimlərin aşkar edilməsinə əsaslanır. Bunun üçün əsasən *İFA* tətbiq edilir. Skrining məqsədlərilə istifadə edilən İFA müsbət olduğu təqdirdə təkrar müayinə aparılır, təkrar müayinə də müsbət olduğu təqdirdə yalançı müsbət reaksiyaları istisna etmək məqsədilə təsdiqedicə immunoblotinqdən istifadə edilir. *İmmunoblotinq* virusun ayrı-ayrı antigenlərinə, əsasən p24, gp 160 (gp41 və gp120) zülallarına qarşı anticisimlərin təyini ilə aparılır.
- Anticisimlər xəstələrin qan zərdabında 3-4 həftədən sonra əmələ gəlməyə başlayır, əksər xəstələrdə yoluxmadan 6-12 həftə sonra aşkar edilir, 6 aydan sonra demək olar ki, bütün xəstələrdə bu anticisimləri təyin etmək mümkün olur.

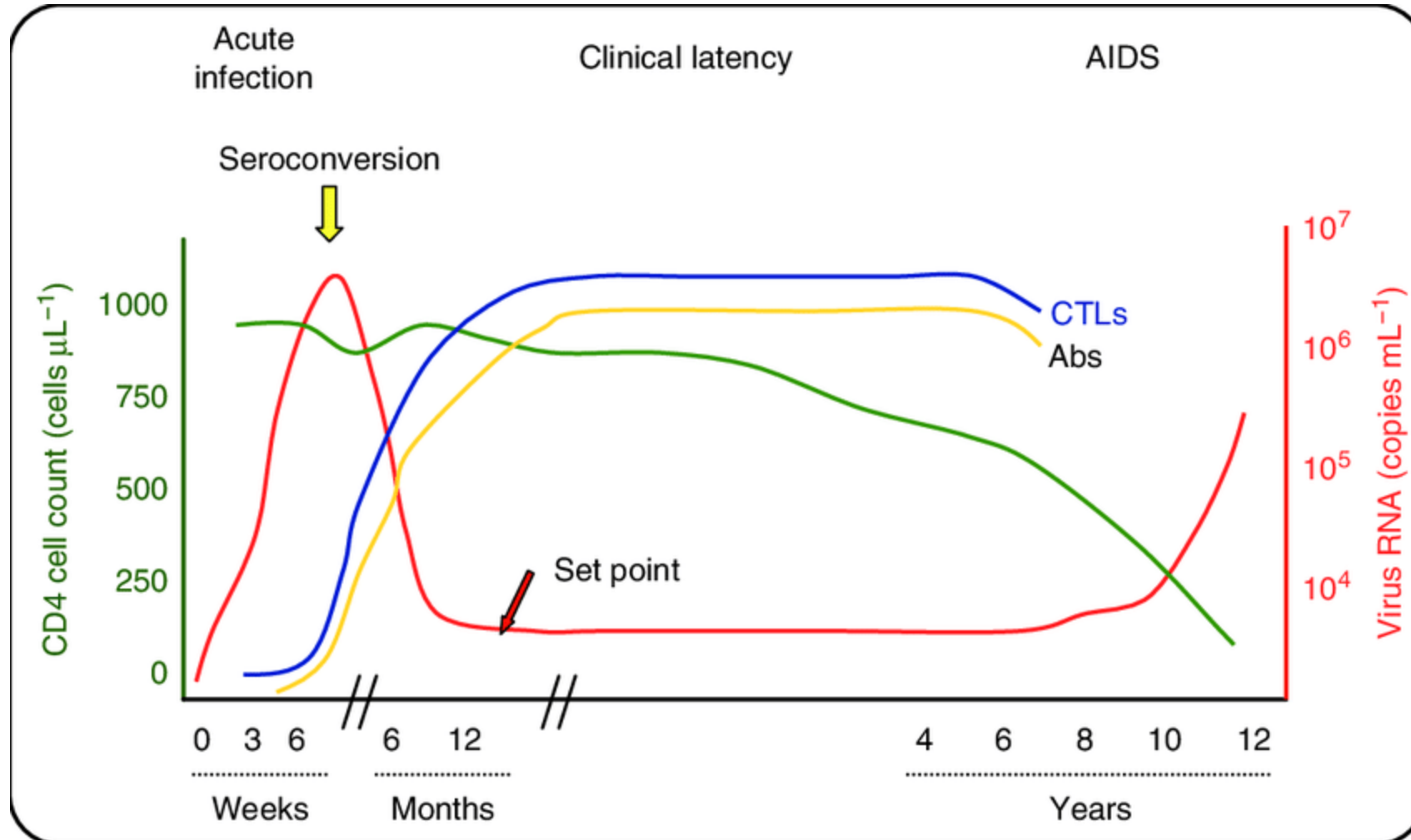
iiv-infeksiyasında seroloji markerlər



İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası

- **Molekulyar-genetik üsullardan** daha çox virus RNT-nin amplifikasiyasına əsaslanan ***Real-time ZPR*** testindən istifadə edilir.
- Bu test yüksək həssaslığa malik olmaqla qanda ***virus yükünü*** təyin etməyə imkan verir.
- Virusun qandakı konsentrasiyası - virus yükü xəstəliyin dövrlərindən asılı olaraq kəskin şəkildə dəyişilir.

İİV-infeksiyasında virus yükünün dinamikası



Müalicə

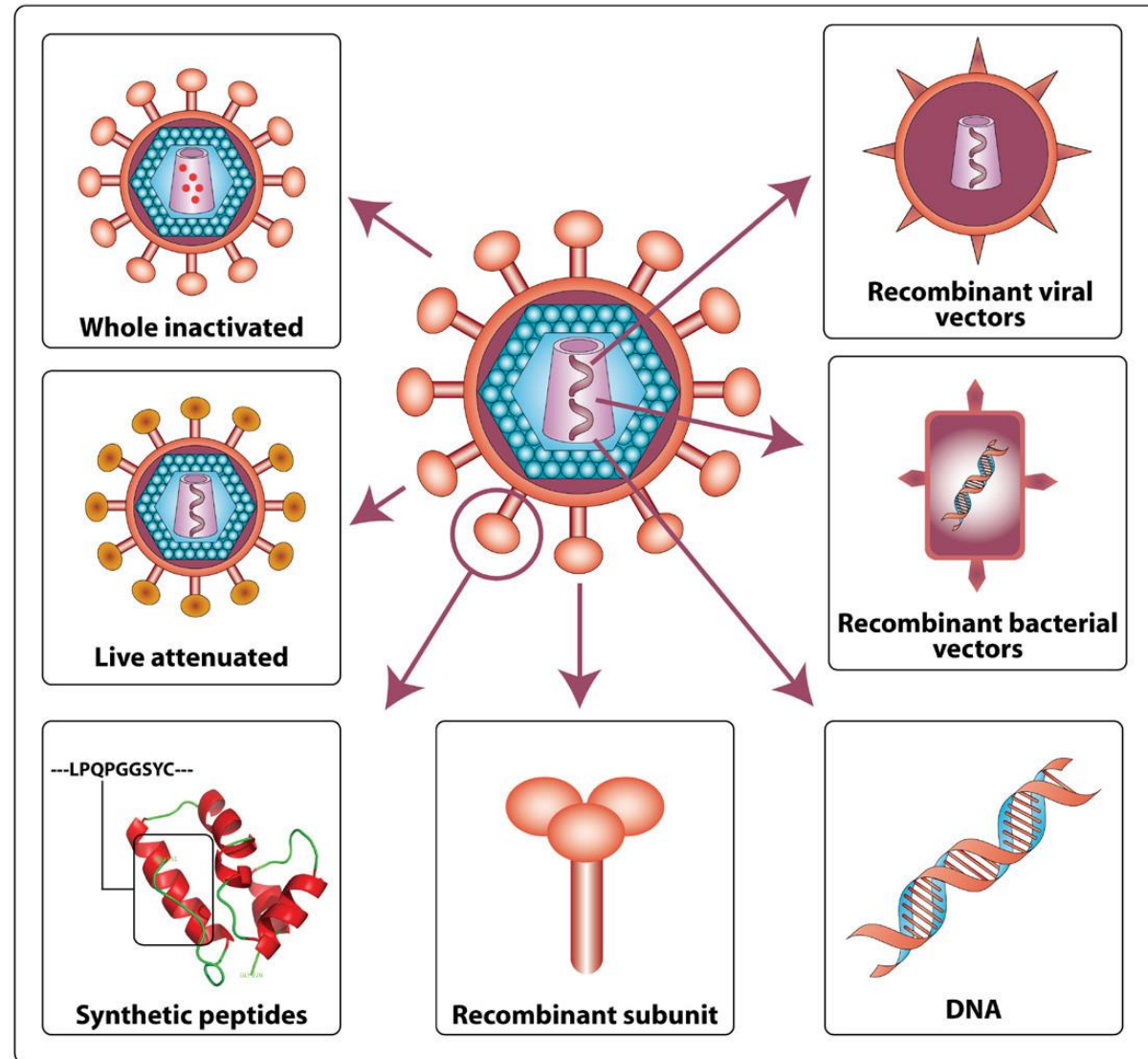
- Müasir **antiretrovirus terapiya** əks transkriptazanın (zidovudin, yaxud azidotimidin və s.) və virus proteazasının inhibitorlarının (sakvinavir, ritonavir və s.) kompleks tətbiqinə əsaslanır.
- Bu müalicə virusun replikasiyasını zəiflətməklə qanda və toxumalarda virus yükünü azaldır, beləliklə, immun sistemin funksiyalarının bərpa olunmasına kömək edir. Müalicə fasiləsiz aparılır, onun dayandırılması virusların replikasiya intensivliyinin bərpası ilə nəticələnir.



İİV-infeksiyasının spesifik profilaktika problemləri

- Virusun yüksək mutasiya tezliyi. Formalaşan immunitet virusun orqanizmdən eliminasiyasını təmin edə bilmir
- İİV-infeksiyasının bioloji modeləşdirilməsinin çətinliyi. Şimpanze meymunları virusa həssas olsa da, onlarda virusemiya və anticisimlər müşahidə edilsə də immunçatışmazlıq baş vermir. Məhz bu səbəb təklif olunan vaksinlərin eksperimental sınaqlarını çətinləşdirir.
- Hazırda virusun səthi qlikoproteinləri əsasında hazırlanmış çoxsaylı rekombinant vaksinlər sınaqdan keçirilir.

QİÇS əleyhinə vaksin?

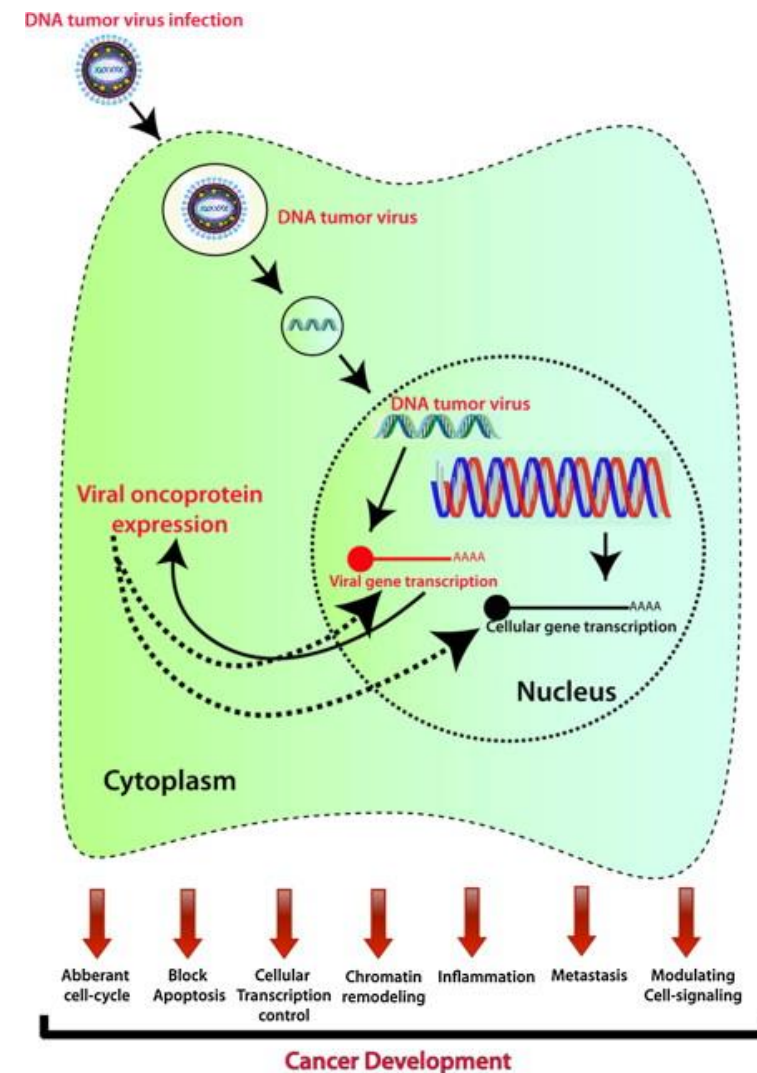


Onkogen viruslar

- Onkogen viruslar normal hüceyrələrin transformasiyasını törədərək heyvanlarda, eləcə də insanlarda müxtəlif şişlərin inkişafına səbəb olurlar.
- Onkogenezdə, yəni hüceyrələrin şiş transformasiyasında virusların etioloji rolu ilk dəfə 1910-cu ildə P.Raus tərəfindən toyuqların sarkoması təmsalında nümayiş etdirilmişdir.
- 1946-cı ildə L.A.Zilber «Bəd xassəli şişlərin mənşəyinin virus nəzəriyyəsi»ndə şişlərin mənşəyinin virusogenetik nəzəriyyəsini irəli sürmüşdür. Bu nəzəriyyəyə əsasən hüceyrənin şiş transformasiyası üçün virus genomunun sahib hüceyrənin xromosomuna inteqrasiyası vacibdir.

Virus onkogenezinin mexanizmi

- İnsan və heyvan orqanizmlərinin bütün hüceyrələrinin genomunda olan **onkogenlər** (*onc-genlər*) hüceyrənin onkogen transformasiyasını təmin edən proteinləri kodlaşdırır. Normal sağlam hüceyrələrdə bu onkogenlər qeyri-fəal vəziyyətdə – **proto-onkogen** formasında olur.
- Müxtəlif mutagen amillər – kimyəvi amillər, şüalar, eləcə də onkogen viruslar proto-onkogenləri fəallaşdıraraq onkogen transformasiyaya səbəb olur.
- DNT-provirusun hüceyrə genomuna daxil olması *onc-genin* fəallaşmasına səbəb olur, bu isə hüceyrənin transformasiyası ilə nəticələnir.



Virus onkogenezinin mexanizmi

- Hüceyrələrdəki *şiş supressiyaedici genlərin (antionkogenlərin)* mutasiyası, yaxud bu genlərin kodlaşdırdığı zülalaların birləşdirilməsi, yaxud blokadası.
- ***Rb geni*** (ingiliscə, *retinoblastome*) normal halda hüceyrələrin proliferasiyasına nəzarət edir, mutasiyaya uğradığı təqdirdə retinoblastoma (gözün torlu qişasından inkişaf edən şiş) müşahidə edilir. İnsanın papilomavirusları və SV40 virusu Rb geni ilə kodlaşdırılan zülalı birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir.
- ***p53 geni*** şiş inkişafını supressiya edən zülalın (p53 zülalının) sintezini kodlaşdırır. İnsanın papilomavirusları p53 zülalalını birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir. Xərçəng xəstələrinin yarısından çoxunun şiş hüceyrələrində p53 geninin mutasiyası müşahidə edilir.

DNT tərkibli onkogen viruslar

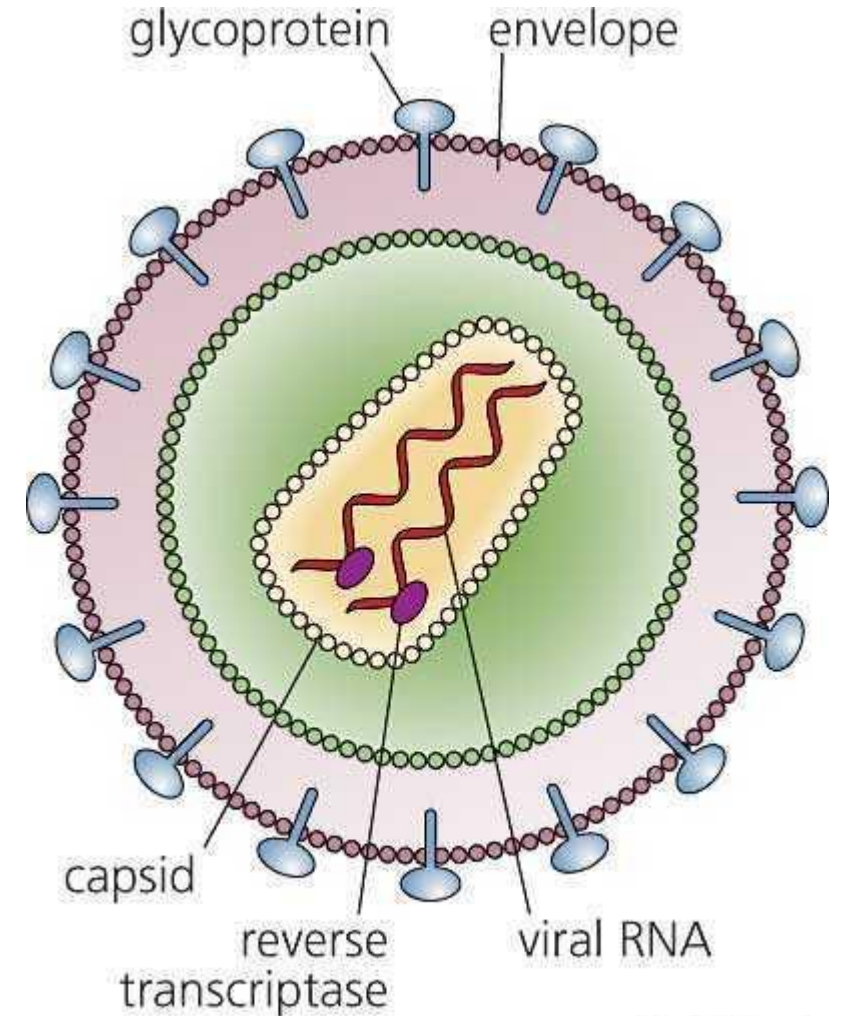
- ***Poxviridae* fəsiləsindən** olan kontagioz mollusk virusu sifətin, boyunun, göz qapaqlarının, cinsi orqanların dərisində eritematoz düyüncüklər törədir.
- ***Herpesviridae* fəsiləsi.** İnsanlarda onkogeneza 2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2), Epşteyn-Barr virusu (EBV) və insanın 8-ci tip herpes virusu (IHV-8) ilə əlaqədardır.
- ***2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2)*** qadınlarda uşaqlıq boynu xərçənginin potensial törədicisidir.
- ***Epşteyn-Barr virusu (EBV)*** ilə Berkitt limfoması – Afrika ölkələrində uşaq və yeniyetmələrin əng nəhiyəsində müşahidə edilən şişlər əlaqələndirilir.
- ***İnsanın 8-ci tip herpesvirusu - IHV-8*** limfotrop virus olmaqla QİÇS xəstələrində Kapoş sarkoması, eləcə də damar şişləri törədir.
- ***Adenoviridae* fəsiləsi.** İnsanın bəzi adenovirusları, yenidən doğulmuş qum siçanlarında sarkoma törədir və gəmirici hüceyrə kulturasını transformasiyaya uğradır. Adenovirusların insanlarda şiş törətmək qabiliyyəti haqqında məlumatlar yoxdur.

DNT tərkibli onkogen viruslar

- ***Hepadnaviridae* fəsiləsi (B hepatit virusu).** BHV qaraciyərin ilkin xərçəngini törədir. Şiş prosesi xroniki virus gəzdiricilərdə müşahidə olunur.
- ***Papillomaviridae* fəsiləsindən** olan viruslarının 100-dən artıq tipi məlumdur, bunların çoxu genital orqanlar nahiyəsində, tənəffüs və həzm traktının selikli qişalarında, həmçinin dəridə xoşxassəli ziyillər, papilloma və kondilomalar törədir.
- ***Polyomaviridae* fəsiləsinə** insanda xəstəlik törədən iki virus - BK-virus və JC-virus (viruslar ilk dəfə alındıqları şəxslərin inisialları ilə adlandırılmışlar), eləcə də əntər meymunlarda kəskin vakuollaşdırıcı nefrit törədən meymun virusu (*Simian virus-40*, *SV-40*) daxildir. BK- və JC-viruslar T-antigen (latınca, *tumor* - şiş) kodlaşdırır və gəmiricilərin hüceyrələrində onkogen transformasiya, habelə yenidə doğulmuş dağsiçanlarında şişlər törədir.

RNT tərkibli onkogen viruslar

- RNT tərkibli onkogen viruslar *Retroviridae* fəsiləsinə daxildirlər. Bu fəsiləyə daxil olan 7 cinsin əksər nümayəndələrində onkogenlik xüsusiyyəti vardır.
- RNT tərkibli onkogen viruslar mürəkkəb quruluşlu viruslardır. Virionlar çıxıntılara malik lipoproteid qışa ilə əhatə olunmuş özək hissədən təşkil olunmuşdur.
- Çıxıntıların ölçü və formalarına, eləcə də özəyin lokalizasiyasına görə viruslar 3 morfoloji tipə - B, C və D tiplərinə ayrılır.
- Əksər onkogen viruslar C tipinə aiddir. Bu tip balıqlar, sürünənlər, quşlar, məməlilər, o cümlədən insanlar arasında yayılmışdır. B tipinə siçanlarda süd vəzi xərçəngi törədən viruslar aiddir. Meymunların bəzi onkovirusları, eləcə də insanın immun çatışmazlıq virusu (İİV) D tipinə aiddir.



RNT tərkibli onkogen viruslar

- *Retroviridae* fəsiləsinə heyvanlarda şiş törədən təqribən 150 növ virus daxildir ki, onlardan ancaq 4 növü insanlarda şişlər törədir: HTLV-1, HTLV-2, İİV-1, İİV-2.
- ***İnsanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus, HTLV)*** *Retroviridae* fəsiləsinin *Deltaretrovirus* cinsinə daxildir. Əsasən CD4 limfositləri zədələyən bu virusların insanlarda şiş proseslərində etioloji rolu sübut olunmuşdur.
- Bu viruslardan HTLV-1 T-hüceyrə leykozu, HTLV-2 isə tüklü-hüceyrə leykozu törədir.
- Hər iki virus transfuzion və transplasentar yollarla ötürülür. Bu viruslarla törədilən xəstəliklər ləng inkişaf (gizli dövr 20 ilədək davam edir) və ölümə nəticələnir.
- İnfeksiyanın patogenezi və gedişi İİV-infeksiyasını xatırladır, belə ki, bu infeksiyada da immun sistem zədələnir. Xəstələrin qan zərdabında viruslara qarşı anticisimləri təyin etmək mümkündür.

Ləng virus infeksiyaları

- Mərkəzi sinir sisteminin ləng (illərlə) davam edən bəzi xroniki degenerativ xəstəlikləri klassik viruslarla törədilir. Məs., qızılca virusu bəzən YSPE, məxmərək virusu isə proqressivləşən məxmərək panensefaliti törədir və s.
- Bu tipli xəstəliklərin bəziləri (məsələn, Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi, kuru və s.) isə qeyri-adi yoluxucu agentlərlə – prionlarla törədilir. Göstərilən xəstəliklərin gizli dövrü qeyri-adi dərəcədə uzun, adətən aylarla, yaxud illərlə davam edərək, fasiləsiz proqressivləşir və mütləq ölümə nəticələnir.

Ləng virus infeksiyalarının törədiciləri

- *İnsanlarda ləng virus infeksiyaları* qızılca, məxmərək, *Polyomaviridae* fəsiləsindən olan JC-virus və s. tərəfindən törədilir.
- *Heyvanlarda tipik ləng virus infeksiyasının* törədicilərinə *Retroviridae* fəsiləsinin *Lentivirus* cinsindən olan Visna və Maedi virusları aiddir.
- Visna virusu DNT-provirus halında hüceyrələrin genomu ilə integrasiya tipində infeksiya törədir. Xəstə qoyunların bütün daxili orqanlarını zədələyir, patoloji dəyişikliklər xüsusən beyində, ağ ciyərlərdə və retikuloendotelial sistemdə gedir.
- Ləng virus infeksiyalarına oxşar xəstəliklər həmçinin, prionlar tərəfindən törədilir.

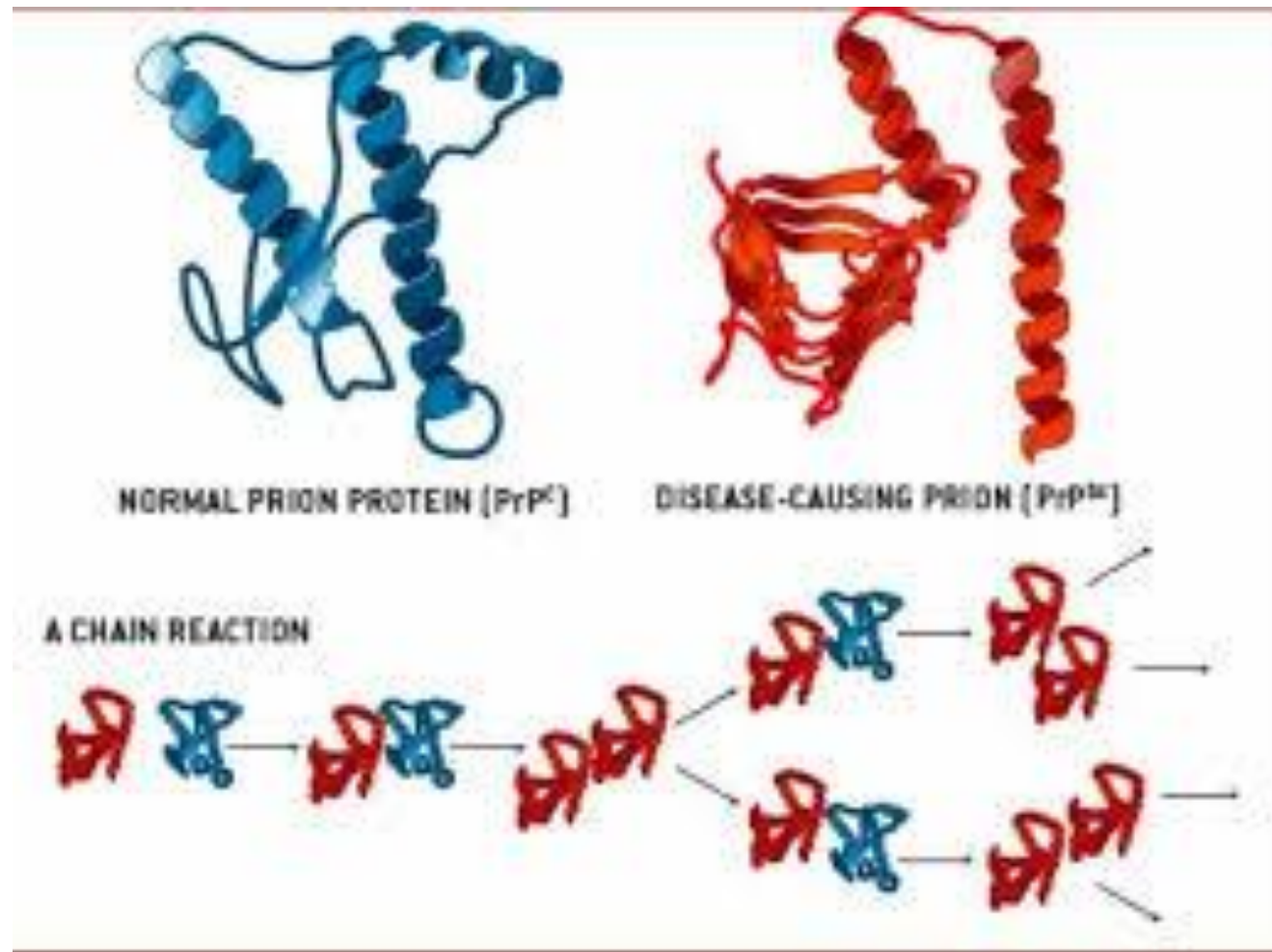
Prionlar

- Amerika alimi S.Pruzinerin təklif etdiyi **prion** termini «infeksion zülal hissəcik» mənasını verən «*proteinaceous infectious particle*» ingilis sözlərindən alınmışdır. Prion zülali (PrP - *prion protein*) iki formada - hüceyrəvi, normal (PrP^C) və dəyişilmiş, patoloji (PrP^{SC}) ola bilər.
- **Normal prion zülalı (Pr^C)** heyvan, eləcə də insan orqanizmlərində mövcuddur. Molekulun qlikoproteini vasitəsilə ilə membranaya lövbərlənmiş şəkildə hüceyrələrin səthində rast gəlinən bu zülal bir sıra tənzimədi funksiyaları həyata keçirir - sinir impulslarının ötürülməsində, sutkalıq bioritmləri tənzimlənməsində iştirak edir.

İnfeksion prion zülalı

- Prion xəstəliklərində normal prion proteini infeksiya formaya çevrilir. O, PrP^{Sc} kimi (Sc – ingiliscə, qoyun və keçilərin prion xəstəliyi olan «*scrape*» sözündəndir) işarə olunur.
- ***İnfeksion prion zülalı*** normal prion zülalından üçüncülü və dördüncülü quruluşuna görə fərqlənir. PrP^{Sc} molekul kütləsi 27-30 kDa olub, prion zülalın patoloji, posttranslasyon dəyişilmiş izoformasıdır.
- Bu prionlar proteazalara, qaynadılmağa, yüksək temperatura, ionlaşdırıcı şüalara, 50%-li etil spirtinə, 3,7% formaldehidə, qlütar aldehidinə, beta-propionlaktona davamlıdırlar.
- Onları 90%-li etil spirtinin, efirin, güclü detergentlərin təsiri ilə, eləcə də 121°C-də 1 saat müddətində avtoklavlaşdırmaqla inaktivləşirmək mümkündür. Quanidin tiosianat tibb alətlərini və ləvazimatlarını zərərsizləşdirmək üçün çox effektivdir.

PrP^c və PrP^{Sc}



Prion xəstəlikləri

- Prionlar transmissiv süngərvari ensefalopatiya törədən qeyri-adi patogenlərdir.
- İnsanlarda (kuru, Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi);
- heyvanlarda (qoyun və keçilərdə skrepi, iri buynuzlu qaramalda süngərəbənzər ensefalopatiya və s.) törədirlər

Prion xəstəliklərinin patogenezi

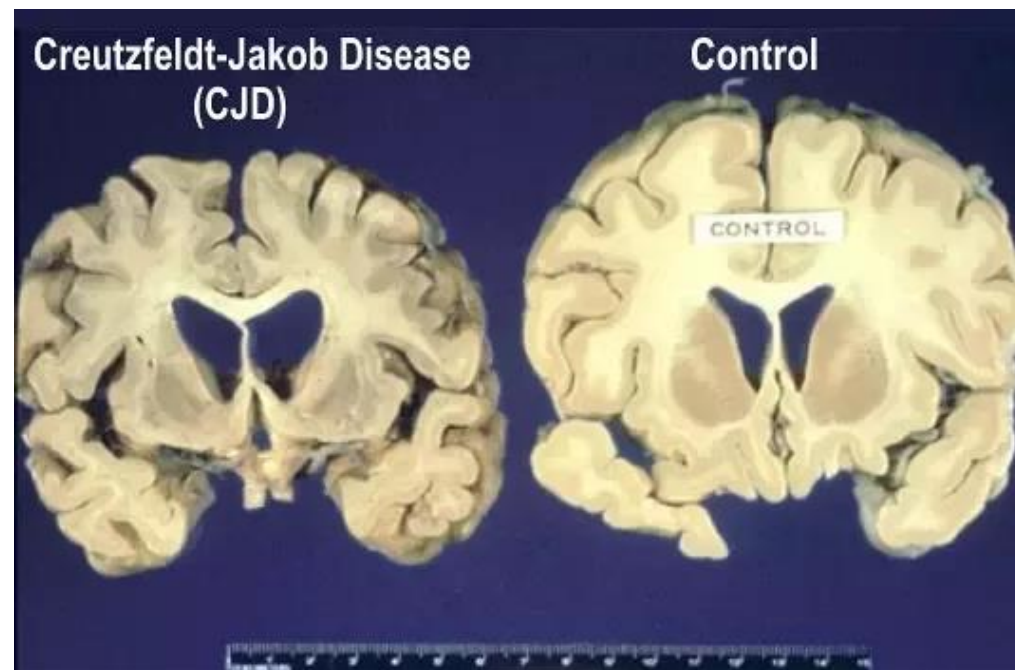
- Prion xəstəliklərində normal prion proteini (PrP^{C}) infeksiya formaya (PrP^{SC}) çevrilir.
- İnfeksiya prion qlobulyar hidrofob zülal olmaqla normal prion zülalları ilə hüceyrə səthində aqreqatlar əmələ gətirir, nəticədə normal prion proteini infeksiya formaya çevrilir.
- Hüceyrə yeni normal prion proteini sintez etdikcə sikl yenidən davam edir. Patoloji, yaxud ekzogen prionun miqdarı artdıqca proses intensivləşir, neyronlarda toplanaraq hüceyrədə süngərvari degenerasiya əmələ gətirir.
- Patoloji prion zülalı iltihab və immun reaksiyalar törətmir, eləcə də immun sistemin vəziyyəti xəstəliklərdə hər-hansı bir rola malik deyil.

Prion xəstəliklərinin patogenezi

- Prion xəstəlikləri əsasən mərkəzi sinir sistemini (sinir toxumasını) zədələyir. Belə ki, sinir hüceyrələri digər hüceyrələrdən fərqli olaraq bölünmə qabiliyyətinə malik deyil. Hüceyrələr hər dəfə bölündükcə onlarda olan patoloji prion zülallarının konsentrasiyası azalır, beləliklə, patoloji prion zülallarının toplanması digər toxumalarda deyil, məhz sinir toxumasında müşahidə edilir.
- Prion infeksiyaları beyində süngərəbənzər dəyişikliklərlə xarakterizə olunur (***transmissiv süngərəbənzər ensefalopatiya***). Bu zaman serebral amiloidoz (amiloid çökməsi ilə toxumaların atrofiyası və sklerozu ilə xarakterizə olunan hüceyrədənkənar disproteinoz) və astrositoz (astrositar neyroqliyanın artıb-çoxalması, hialin liflərinin hiperproduksiyası) inkişaf edir, amiloid formalaşır.

Prion xəstəliklərinin klinik formaları

- *Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi* yaxşı bişirilməmiş heyvani məhsullardan, məs., süngərvari ensefalopatiya ilə xəstə olan iri buynuzlu qaramalın ətindən, beynindən istifadə etdikdə, toxumaların, məsələn, gözün buynuz qişasının və beyin qişalarının transplantasiyası zamanı, hormonlardan və heyvani mənşəli digər bioloji aktiv maddələrdən istifadə etdikdə yoluxur.



Prion xəstəliklərinin klinik formaları

- *Skrepi* (ingiliscə, *scrape* - qaşımaq) müxtəlif heyvanlarda, xüsusən qoyunlarda və keçilərdə güclü dəri qaşınması, tüklərin tökülməsi («yoluq qoyun xəstəliyi») mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi, hərəkətlərin koordinasiyasının progressiv pozulması ilə müşayiət olunur və heyvanın mütləq ölümü ilə nəticələnir



Prion xəstəliklərinin klinik formaları

- *İri buynuzlu qaramalın süngərvari ensefalopatiyası («dəli inək xəstəliyi», «qaramal quduzluğu»)* skrepiyə bənzər xəstəlik olub, heyvanların yemində skrepi ilə xəstə olan qoyunların sümüklərindən hazırlanmış sümük ununun yem əlavəsi kimi qatılması ilə əlaqədar olmuşdur.
- Xəstəlik mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi, hərəkətlərin koordinasiyasının pozulması, ataksiya ilə müşayiət olunur və sonda ölümə nəticələnir.



Prion xəstəliklərinin diaqnozu

- *Prion xəstəliklərinin diaqnozu* beyindən hazırlanmış kəsiklərin histoloji müayinəsi əsasında qoyulur.
- Prion patologiyası zamanı beyində süngərvari dəyişikliklər, astrositoz (qlioz), amiloidoz aşkar edilir.
- Amiloid sahələr Konqo qırmızısı ilə boyamaqla aşkar edilir.
- İltihabi dəyişikliklər xarakter deyil.

