

İctimai-səhiyyə Məşğələ-29

Qazanılmış immun çatışmazlığı sindromunun mikrobioloji diaqnostikası. Onkogen viruslar və ləng tipli virus infeksiyaları. Prion infeksiyaları

Məşğələnin planı:

Davamiyyətin yoxlanması, müəllimin giriş sözü

Müzakirə olunan suallar və müvafiq slayd, cədvəl, ləvazimatların nümayişi

1.Ləng virus infeksiyaları haqqında anlayış.

2.Retroviruslar. İnsanın immun çatışmazlıq virusları, təsnifatı. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, struktur və qeyri-struktur genləri. Virusun reproduksiyası, dəyişkənliyi, davamlılığı, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, opportunist infeksiyalar. İİV infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası, spesifik profilaktika problemi və müalicəsi.

3.Onkogen viruslar. İnsanda bədxassəli şişlərin etiologiyasında virusların rolu haqqında konsepsiyanın tarixi. Kanseroqenezin müasir nəzəriyyəsi. Virus onkogenezinin mexanizmləri. Onkogen virusların təsnifatı.

4.İnsanlarda şiş törədən onkogen viruslar.

☐DNT tərkibli onkogen viruslar:

-Herpesviridae fəsiləsi (sitomeqalovirus, Epşteyn-Barr virusu (Berkitt limfomasi), insanın 8-ci tip herpes virusu (Kapoşi sarkomasi)

-Hepadnaviridae fəsiləsi. Orthohepadnavirus cinsi (B hepatit virusu)

-Papillomaviruslar, ümumi xüsusiyyətləri, tipləri, törətdiyi xəstəliklərin patogenetik xüsusiyyətləri.

-Poliomaviruslar. Merkel poliomavirusu.

☐RNT tərkibli onkogen viruslar:

•Retroviridae fəsiləsi:

-İnsanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus 1 və 2.

-Flaviviridae fəsiləsi Hepacivirus cinsi (C hepatit virusu)

5.Prion infeksiyaları.

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 qışa ilə əhatə olunmuşdur. Xairci qışanın 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

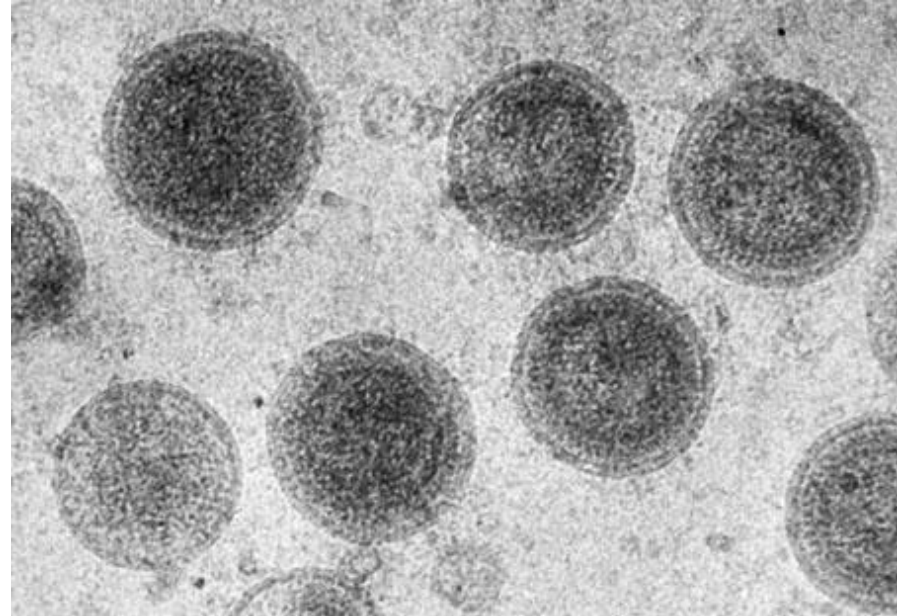
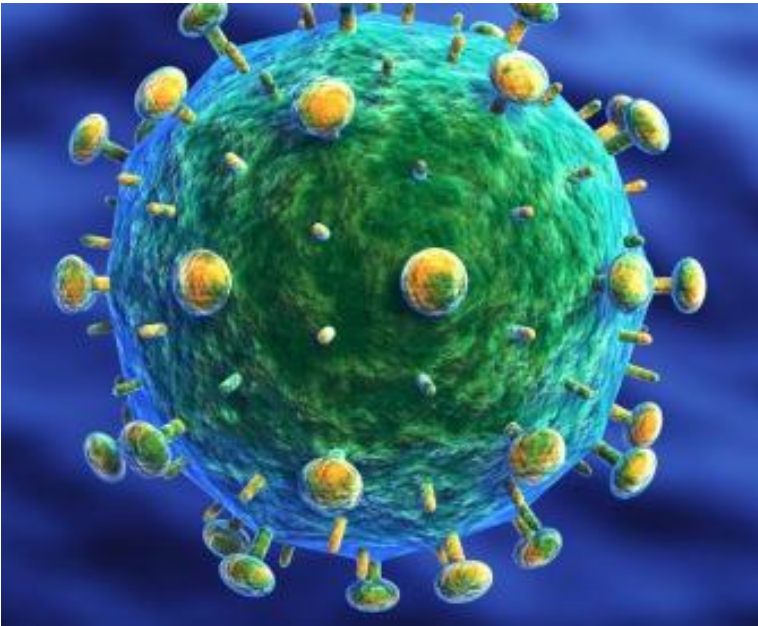
Retrovirusların təsnifatı

- *Retroviridae* fəsiləsi çoxsaylı nümayəndələrə malik 7 cinsdən ibarətdir. Onların əksəriyyəti müxtəlif heyvanlarda bəd 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



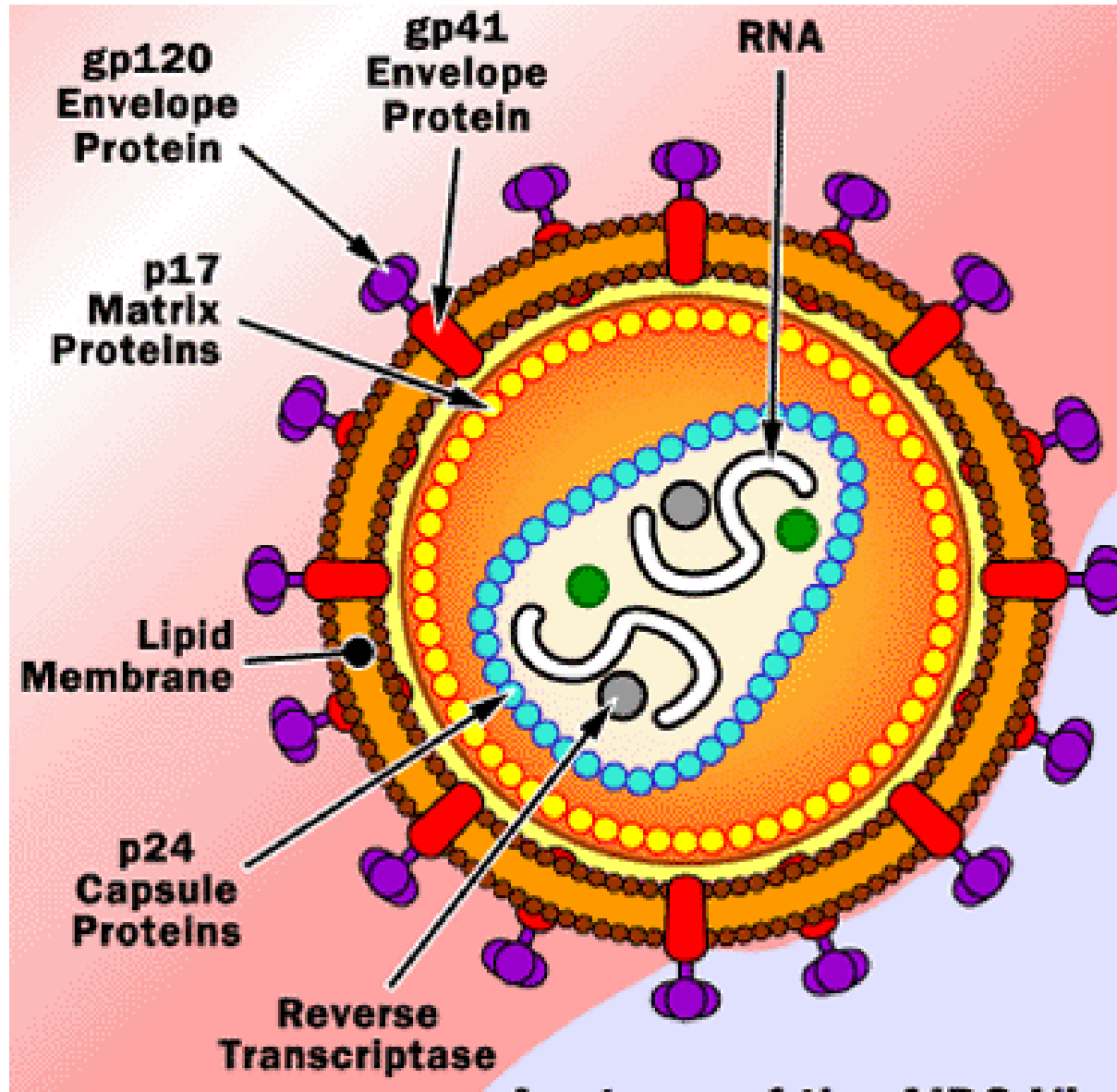
İİV quruluşu

- 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 qrip 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 zülalarını, *pro* geni (ingiliscə, *protease*) proteaza zülallarını, *pol* geni (ingiliscə, *polymerase*) əks transkriptazanı, *env* geni (ingiliscə, *envelope* - qışa) isə gp160 qlikoproteinini kodlaşdırır.

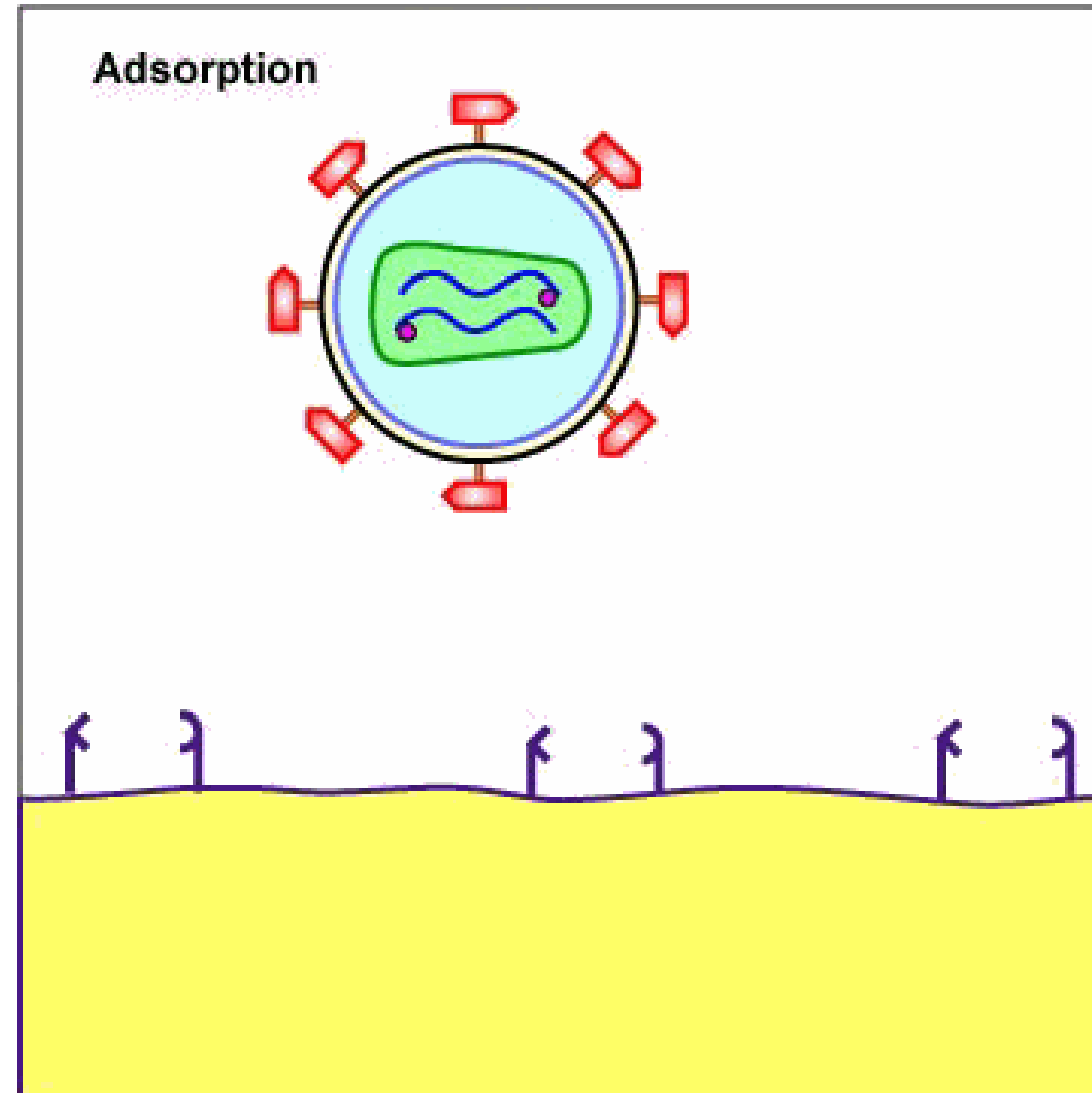
İİV quruluş sxemi



İİV reproduksiyası

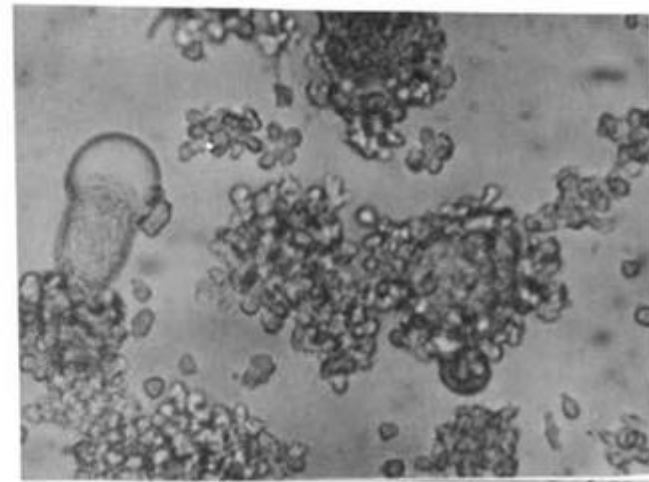
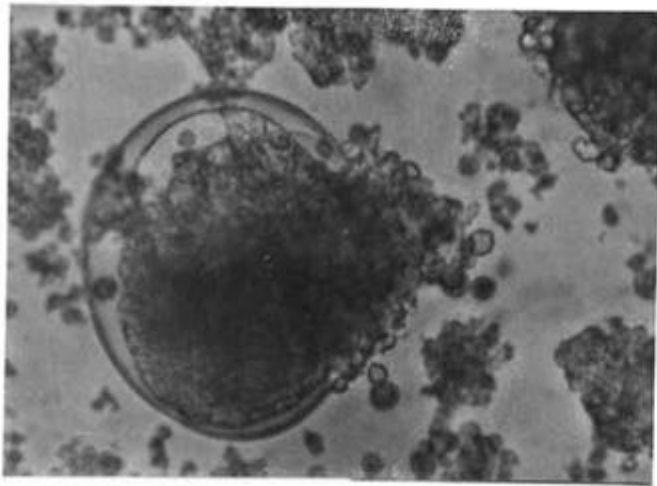
- İİV reproduksiyası digər retroviruslarda olduğu kimidir, lakin onkogen təbiətli retroviruslardan fərqli İİV sahib hüceyrəni lizisə uğrada bilir.
- Səthində CD4 reseptorları olan hüceyrələr İİV üçün hədəf hüceyrələrdir.
- Virus əsasən T-limfositləri, həmçinin monositar sıradan makrofaqları və dendrit 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.



- Cytopathic effects of HIV in culture. Large, balloon-shaped syncytia with the the cytopathic effects of HIV-2 strains CBL-20 and ROD, respectively, on C8166 cells at day 5 post-infection (100 magnification).

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, HIV ilə infeksiyalaşmış materiallarla parenteral yolla baş verir.
- Xəstə anadan dölə transplasentar, eləcə də ana südü ilə qidalandırma zamanı yoluxma mümkündür.



Patogenez

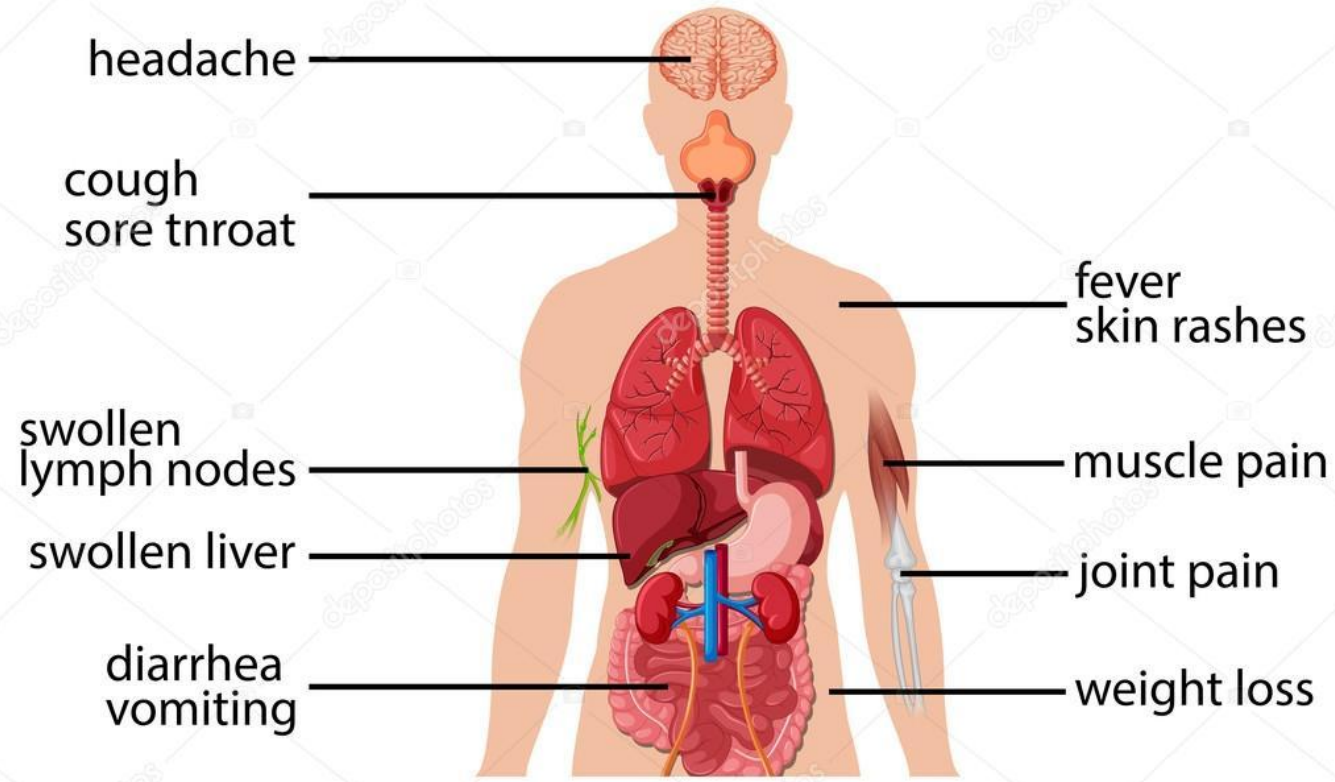
- Virus limfotropluğa malikdir və orqanizmə daxil olduqdan sonra CD4 reseptorlarına malik hüceyrələri, əsasən T-helperləri və makrofaqları zədələyir.
- HIV-infeksiyaları zamanı CD4 limfositlərin, təbii killerlərin, B-limfositlərin funksiyası pozulur, immun fəaliyyəti tənzimləyən digər amillərin hasilatı pozulur - ***immun çatışmazlıq sindromu*** baş verir.
- Immun 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

- QIÇS əsasən immun sistemin zədələnməsi ilə xarakterizə olunan polimorf klinik təzahürlərə, uzunmüddətli gedişə və yüksək letallığa malik xəstəlikdir. Yoluxmadan sonra klinik əlamətlərin inkişafı, yəni QIÇS 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 - QIÇS inkişaf edir.
-

iiv infeksiyasının klinik təzahürləri

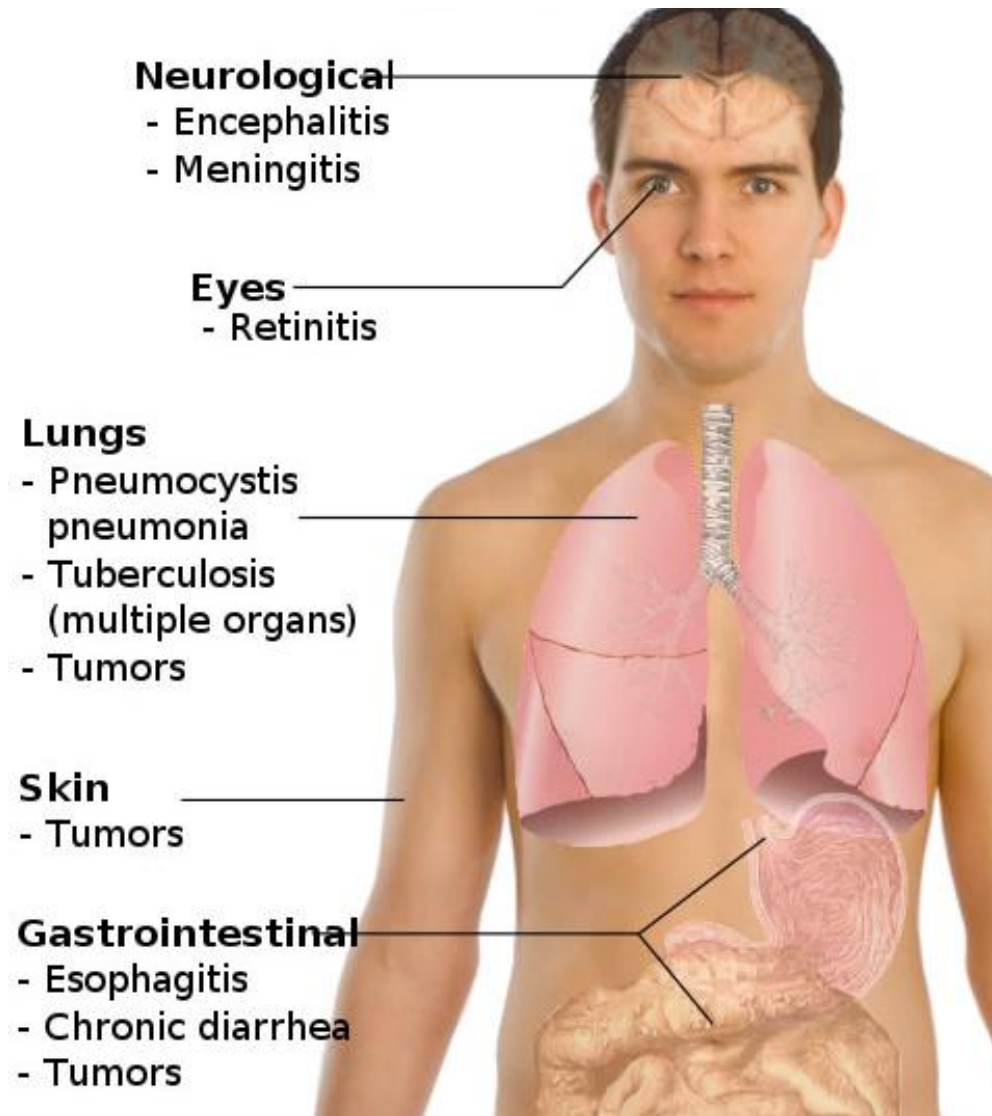
SYMPTOMS OF ACUTE HIV INFECTION



İİV infeksiyasının klinik təzahürləri (QIÇS)

- QIÇS 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 QIÇS-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 ölümlə nəticələnir.

QİÇS klinik təzahürləri



İİV infeksiyasının klinik təzahürləri (QIÇS)

- **Opportunistik infeksiyalar** QIÇS-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.** QIÇS xəstələrində immun sistemin supressiyasının daha bir təzahürü özünü bədxassəli şişlərlə göstərir. Əsasən viruslarla törədilən limfomalar, Kapoş sarkoması, Berkitt limfoması QIÇS xəstələrində digər şəxslərlə müqayisədə min dəfələrlə çox rast gəlinir.

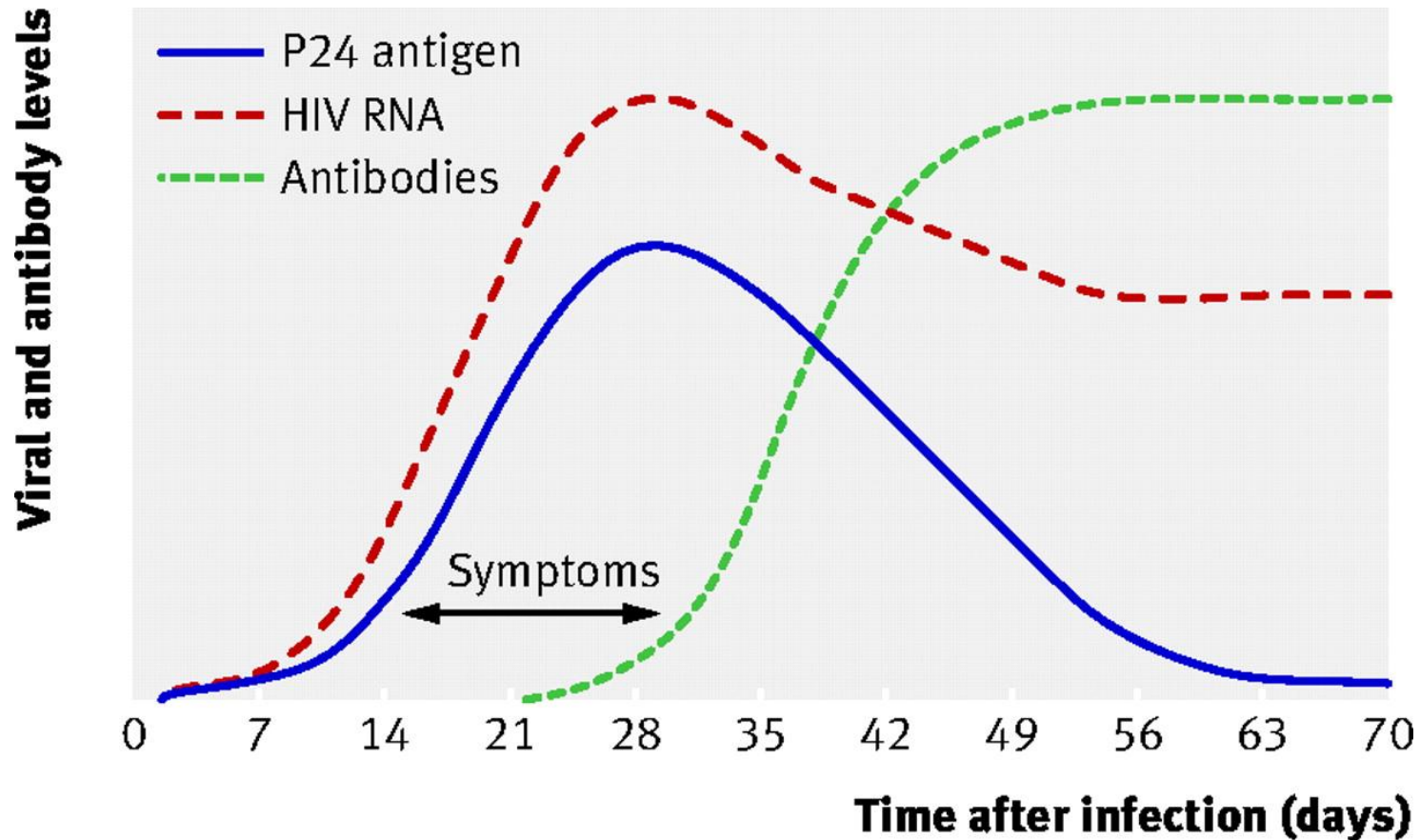
İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası

- 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 **IFA** tətbiq edilir. Skrining məqsədlərilə istifadə edilən IFA müsbət olduğu təqdirdə təkrar müayinə aparılır, təkrar müayinə də müsbət olduğu təqdirdə yalançı müsbət reaksiyaları istisna etmək məqsədilə təsdiqedicə immunoblotinqdən istifadə edilir. **Immunoblotinq** 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.

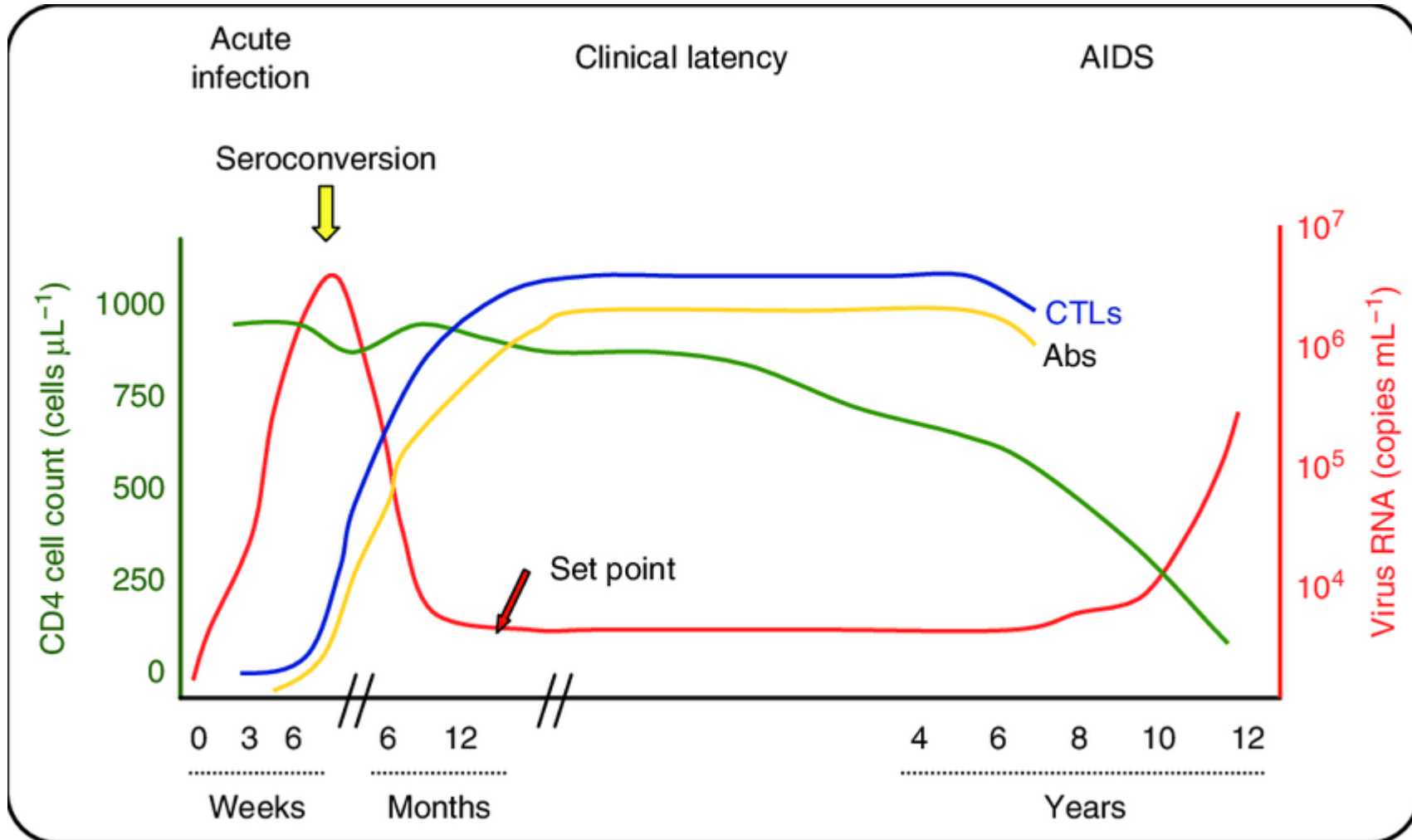
İİV-infeksiyasında seroloji markerlər



İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası

- **Molekulyar-genetik üsullardan** daha çox virus RNT-nin amplifikasiyasına əsaslanan ***real taym 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

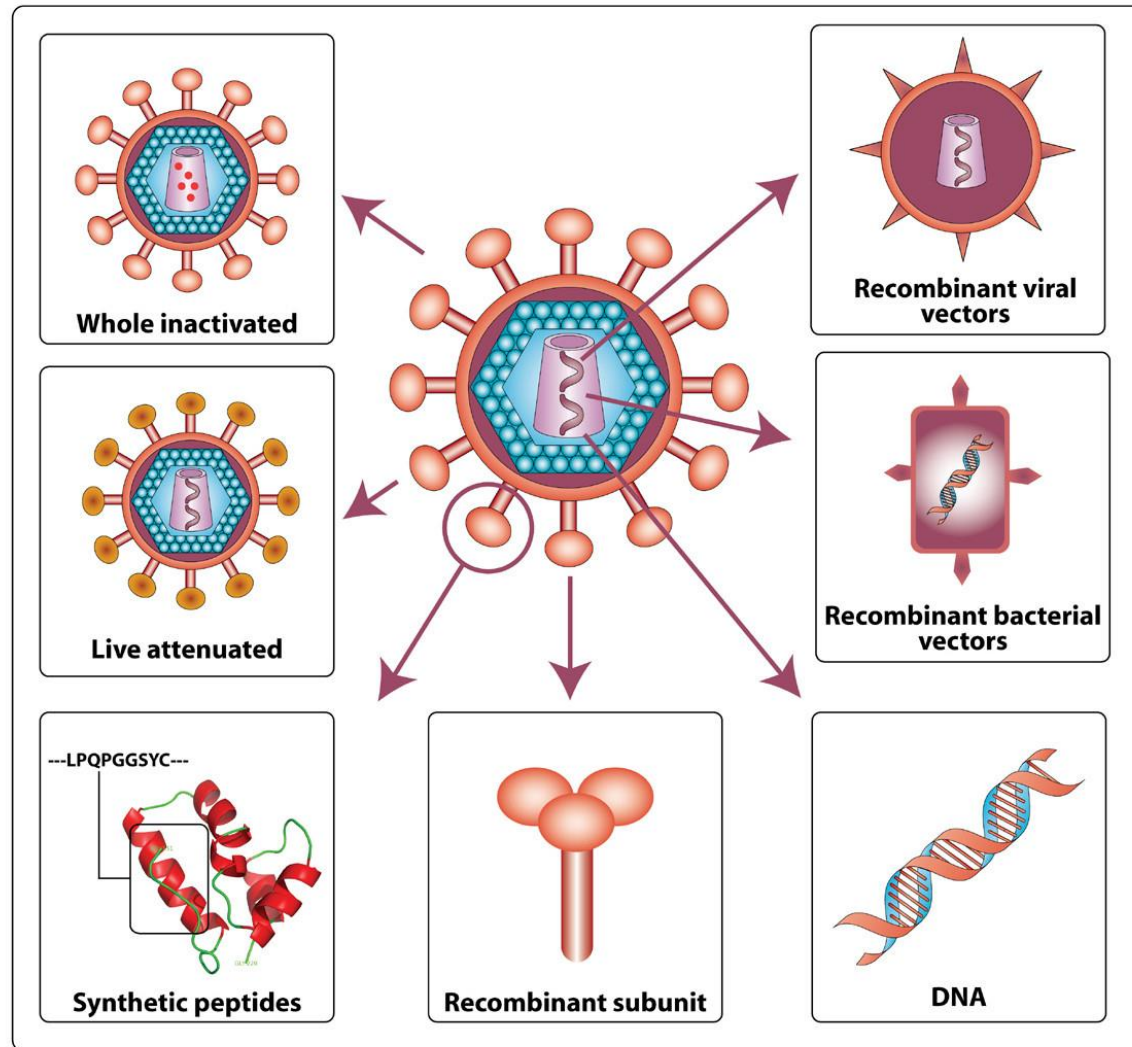
- Müasir ***antiretrovirus terapiya*** əks transkriptazanın (zidovudin, yaxud azidotimidin və s.) və virus proteazasının inhibitorlarının (sakvinavir, ritonavir və s.) kompleks tətbiqinə əsaslanır.
- Bu müalicə virusun replikasiyasını zəiflətməklə qanda və toxumalarda virus yükünü azaldır, beləliklə, 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 modelləşdirilməsinin 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?

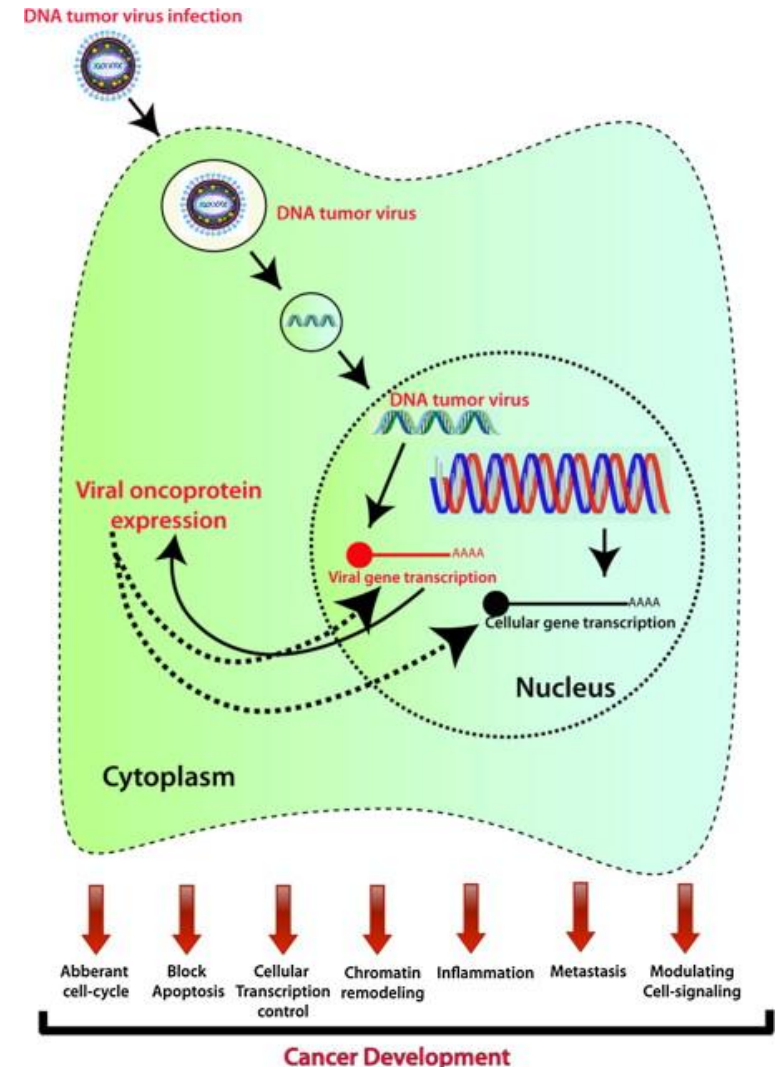


Onkogen viruslar

- 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 zülalını birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir. Xərçəng xəstələrinin yarısından çoxunun şiş hüceyrələrində p53 geninin mutasiyası müşahidə edilir.

DNT tərkibli onkogen viruslar

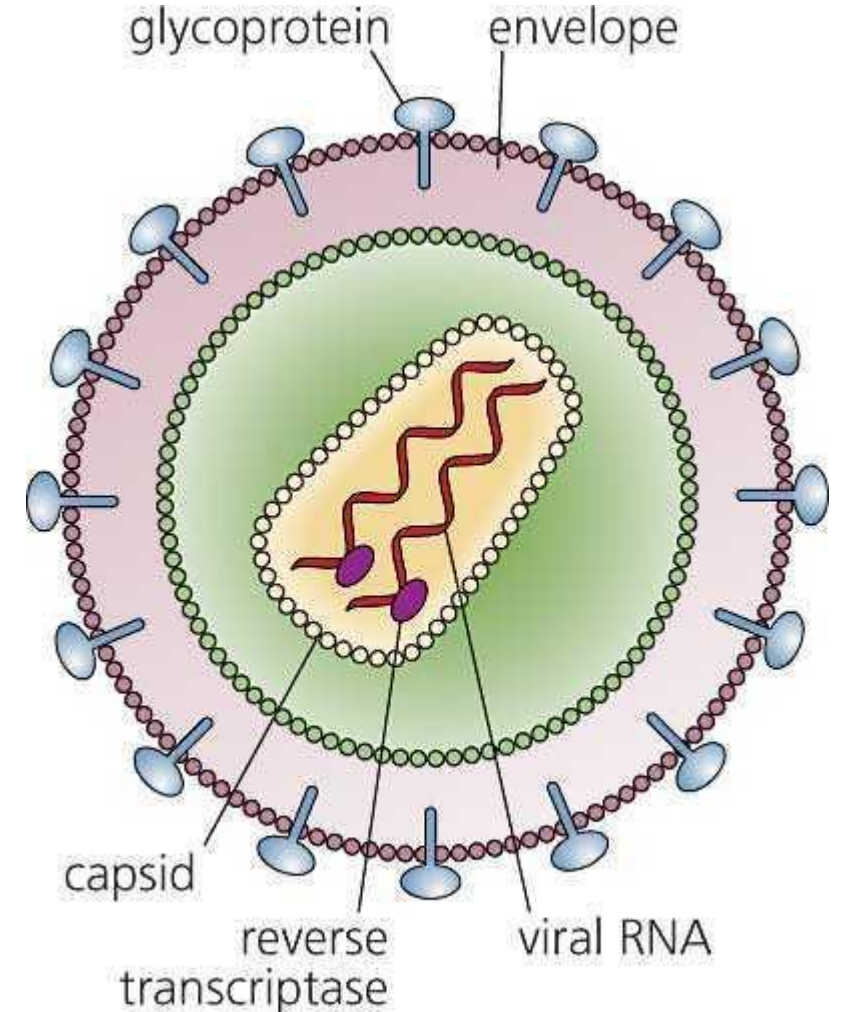
- ***Poxviridae* fəsiləsindən** olan kontagioz mollusk virusu sifətin, boyunun, göz qapaqlarının, cinsi orqanların dərisində eritematoz düyüncüklər törədir.
- ***Herpesviridae* fəsiləsi.** İnsanlarda onkogeneza 2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2), Epstein-Barr virusu (EBV) və insanın 8-ci tip herpes virusu (IHV-8) ilə əlaqəlidir.
- ***2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2)*** qadınlarda uşaqlıq boynu xərçənginin potensial törədicisidir.
- ***Epstein-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 QIÇS xəstələrində Kapos sarcoması, eləcə də damar şişləri törədir.
- ***Adenoviridae* fəsiləsi.** İnsanın bəzi adenovirusları, yenidoğulmuş 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 nahiyyəsində, 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 yenidoğulmuş 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 (HIV) 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, IIV-1, IIV-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 ölümlə nəticələnir.
- Infeksiyanın patogenezi və gedişi IIV-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. Məsələn, qızılca virusu bəzən YSPE, məxmərək virusu isə progressivləşən 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 progressivləşir və mütləq ölümə nəticələnir.

Ləng virus infeksiyalarının törədiciləri

- ***İnsanlarda ləng virus infeksiyaları*** qızılca, məxmərək, *Poliomaviridae* 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.

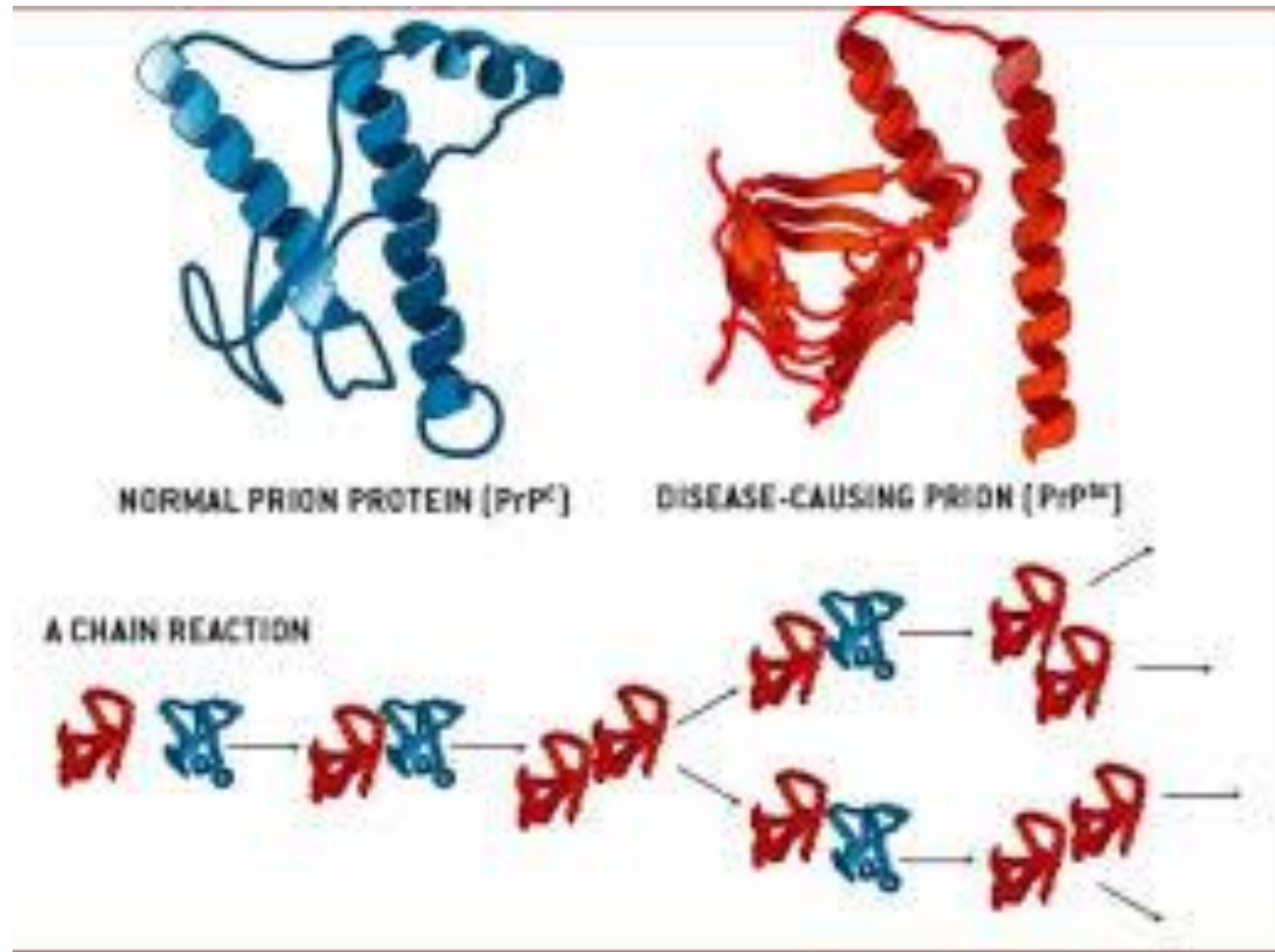
Prionlar

- 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.

Infeksion 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.
- **Infeksion 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 121⁰C-də 1 saat müddətində avtoklavlaşdırmaqla inaktivləşirmək mümkündür. Qvanidin tiosianat tibb alətlərini və ləvaziimatlarını zərərsizləşdirmək üçün çox effektivdir.

PrP^c vā 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

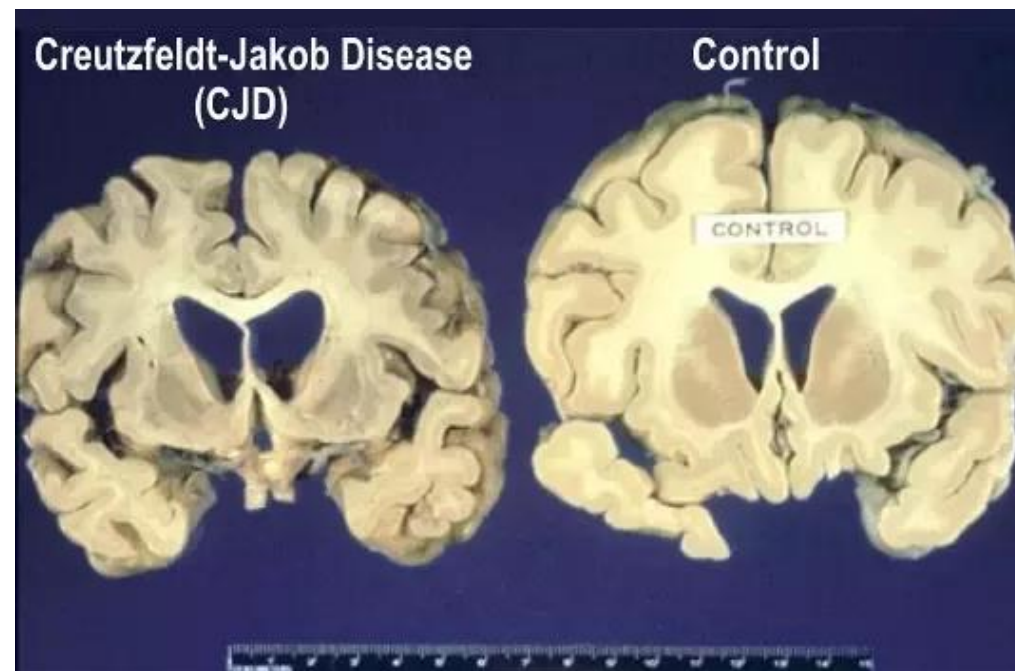
- Prion xəstəliklərində normal prion proteini (PrP^{C}) infeksiya formaya (PrP^{Sc}) çevrilir.
- Infeksiya prion qlobulyar hidrofob zülal olmaqla normal prion zülalları ilə hüceyrə səthində aqreqatlar əmələ gətirir, nəticədə normal prion proteini infeksiya formaya çevrilir.
- Hüceyrə yeni normal prion 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 məhsullarından, məsələn, 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

- ***Iri 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.

