**ПЛАН:**

1. Классификация и характеристика ДНК-геномных вирусов

2. Вирус папилломы человека. Характеристика. Онкогенность. Лабораторная диагностика

3. Вирус полиомы человека. Характеристика. Онкогенность

4. Вывод

**1. Классификация и характеристика ДНК-геномных вирусов**

**ДНК-содержащие вирусы** – вирусы, геном которых представлен дезоксирибонуклеиновой кислотой и репликация идет посредством ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, без использования промежуточного звена-посредника РНК.

Геномная ДНК этих вирусов может быть двуцепочечной или одноцепочечной и иметь линейную или кольцевую форму.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ДНК-содержащие вирусы | Наличие суперкапсида | Размер вириона в нанометрах | Типовые представители |
| Аденовирусы | Отсутствует | 70-90 | Аденовирусы человека 42 типов |
| Гепаднавирусы | Имеется | 45-50 | Вирус гепатита В |
| Герпесвирусы | Имеется | 200 | Вирусы простого герпеса, цитомегалии, Эпстайна-Барр |
| Паповавирусы | Отсутствует | 45-55 | Вирусы папилломы, полиомы |
| Парвовирусы | Отсутствует | 18-26 | Аденоассоциированный вирус |
| Поксвирусы | Имеется | 130-240 | Вирусы осповакцины |

Геномы большинства ДНК-содержащих вирусов (за исключением поксвирусов) транскрибируются в ядре клетки-хозяина с помощью клеточной РНК-полимеразы II . Синтез и процессинг мРНК у этих вирусов практически полностью осуществляется за счет клеточных механизмов (несколько вирусных белков участвуют только в регуляции транскрипции).

У многих ДНК-содержащих вирусов транскрипция происходит в три этапа, во время которых избирательно считываются сверхранние, ранние и поздние гены.

Нуклеокапсиды герпесвирусов проникают в цитоплазму вместе с белками матрикса, затем этот комплекс транспортируется вдоль микротрубочек к порам ядерной оболочки и далее в ядро. Белки матрикса вместе с клеточными факторами транскрипции запускают транскрипцию сверхранних генов. У герпесвирусов продукты сверхранних генов, так называемые сверхранние белки, играют роль трансактиваторов и необходимы для начала транскрипции ранних генов. Однако у других ДНК-содержащих вирусов транскрипция ранних генов может происходить и без участия сверхранних белков.

Большинство ранних генов кодируют белки, осуществляющие репликацию вирусной ДНК и запуск транскрипции поздних генов. Поздние гены кодируют главным образом структурные белки, необходимые для сборки вирусов и их выхода из зараженной клетки. Транскрипция поздних генов зависит от репликации ДНК и прекращается в присутствии ингибиторов репликации.

Для каждого семейства ДНК-содержащих вирусов характерен уникальный механизм репликации ДНК.

Геном герпесвирусов представлен линейной ДНК, которая в зараженной клетке замыкается в кольцо. Кольцевые молекулы вирусной ДНК реплицируются по механизму "катящегося кольца" с образованием длинных линейных конкатемерных молекул, состоящих из многих копий генома. Затем конкатемерные молекулы расщепляются на полноценные геномы. В репродукции герпесвирусов участвуют вирусные ДНК-полимераза и ферменты, увеличивающие внутриклеточную концентрацию дезоксинуклеозидтрифосфатов - структурных элементов ДНК.

Репликация линейных геномов аденовирусов происходит при участии вирусной ДНК-полимеразы и нуклеотид-белкового комплекса, выполняющего роль праймера.

Двухцепочечные кольцевые геномы паповавирусов реплицируются с сохранением кольцевой структуры. Репликация осуществляется клеточными ферментами, а для запуска репликации необходим ранний вирусный белок - Т-антиген.

Изредка геномы паповавирусов (например, папилломавирусов) встраиваются в хромосому зараженной клетки, что приводит к усиленной экспрессии вирусных белков и неконтролируемому делению клетки. Интеграция паповавирусов в клеточный геном может стать причиной злокачественного новообразования, например рака шейки матки.

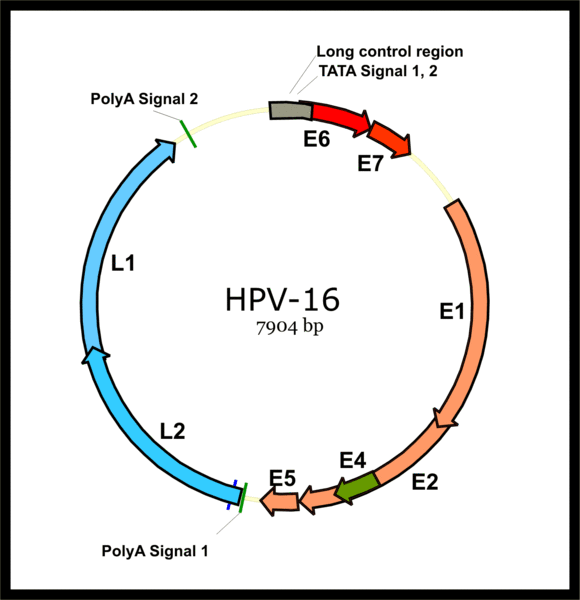
В отличие от репродукции других ДНК-содержащих вирусов, репродукция поксвирусов полностью происходит в цитоплазме. Эти вирусы содержат факторы транскрипции, РНК-полимеразу, а также набор ферментов, обеспечивающих процессинг мРНК (присоединение 7-метилгуанозина, полиаденилирование). Геном поксвирусов имеет уникальное строение: комплементарные цепи двухцепочечной ДНК на обоих концах ковалентно соединены между собой, так что в действительности геном состоит из одноцепочечной кольцевой молекулы ДНК. Кроме того, в геноме имеются инвертированные концевые повторы. Репликация вирусной ДНК начинается с расщепления одной из цепей в области инвертированных концевых повторов; затем одновременно на обоих концах генома начинается синтез комплементарной цепи, который осуществляет вирусная ДНК-полимераза. Праймером служит прилегающий к месту расщепления короткий участок расщепленной цепи (самозатраванный механизм). Поксвирусы, как и герпесвирусы, кодируют несколько ферментов, способствующих репликации ДНК путем увеличения концентрации дезоксирибонуклеозидтрифосфатов.

**2. Вирус папилломы человека. Характеристика. Онкогенность. Лабораторная диагностика**

**Папилломавирус человека (HPV – Human Papillomavirus)** – вирус из рода папилломавирусов, семейства паповавирусов. Передаётся только от человека к человеку и приводит к изменению характера роста тканей. Известно более 100 видов ВПЧ. Из них более 40 – могут вызвать поражение аногенитального тракта (половые органы и задний проход) мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом. Некоторые из них безвредны, другие вызывают бородавки, некоторые вызывают рак.

HPV – одна из наиболее распространённых болезней, передаваемых половым путём.

*Жизненный цикл вируса:*



Характерные проявления инфекции - простые бородавки.

В настоящее время известно уже более 100 типов (штаммов) папилломавируса, обнаруженных у человека. Большинство представителей обладает онкогенными свойствами и вызывает доброкачественные или злокачественные опухоли (папилломы). Доказана этиологическая роль папилломавируса в развитии рака шейки матки. Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены. Не культивируются в клеточных системах.

Вирус папилломы человека выявляется в кератоцитах в виде эписомы, 50 – 200 копий на пораженную клетку. Процессы продуктивной инфекции и интеграции не наблюдаются.

Папилломавирус человека (ВПЧ) известен достаточно давно, именно он вызывает бородавки. Однако в 80-е годы XX века стали появляться сообщения о связи инфицирования папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки у женщин, которые вскоре были доказаны убедительной статистикой.

*Пути инфицирования:*

Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями – то есть передача их возможна только от человека к человеку.

Есть вероятность сохранения вирусов в отшелушивающих клетках кожи определенное время – поэтому для некоторых заболеваний, вызываемых вирусом, вероятен контактно-бытовой путь заражения (бородавки) при условии микроповреждений кожи.

Основным путем заражения аногенитальными бородавками (остроконечными кондилломами) является половой путь заражения (включая орально – генитальные контакты (крайне редко) и анальный секс).

Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев.

Попав в организм, вирусы папиллом инфицируют базальный слой эпителия, причем наиболее пораженным участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интросомальной – интегрированной (встраиваясь в геном клетки) – которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса.

*Типы папилломавирусов:*

Условно все известные папилломавирусы можно разбить на три основные группы:

1) Неонкогенные папилломавирусы (HPV 1,2,3,5)

2) Онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска (в основном HPV 6,11,42,43,44)

3) Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 и 68)

*Диагностика папилломавирусной инфекции*

1. Клинический осмотр.

По характерной клинической картине выявляются все виды бородавок, остроконечные кондиломы. При наличии аногенитальных бородавок обязателен осмотр шейки матки, по показаниям – для исключения эндоуретральных кондилом – уретроскопия

2. Кольпоскопия. Кольпоскопия и биопсия показаны всем женщинам с цервикальной интраэпителиальной неоплазией класса II(CIN II) или класса III(CIN III), независимо от подтверждения у них наличия ВПЧ-инфекции Тест с уксусной кислотой (Acetic Acid Test). В настоящее время специфическим кольпоскопическим признаком ПВИ шейки матки считается неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым после уксуса участком эпителия (в виде йодпозитивных пунктации и мозаики). Признаками ПВИ шейки матки могут также быть ацетобелый эпителий, лейкоплакия, пунктация, белые выросты и мозаика, атипичная зона трансформации, жемчужная поверхность после обработки уксусом.

3. Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау.

Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау (PAP – smear test) выделяет следующие результаты:

1-й класс – атипические клетки отсутствуют, нормальная цитологическая картина.

2-й класс – изменение клеточных элементов обусловлено воспалительным процессом во влагалище и (или) шейки матки.

3-й класс – имеются единичные клетки с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, диагноз недостаточно ясен, требуется повторение цитологического исследования или необходимо гистологическое исследование биоптированной ткани для изучения состояния шейки матки.

4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с признаками злокачественности, а именно с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина.

5-й класс – в мазке имеются многочисленные атипические клетки.

4. Гистологическое исследование.

Обнаруживается умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракератозом и акантозом; могут присутствовать фигуры митоза. Диагностически важным считается наличие в глубоких участках мальпигиева слоя койлоцитов – больших эпителиальных клеток с круглыми гиперхромными ядрами и выраженной перинуклеарной вакуолизацией.

5. Типирования папилломавирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Метод ПЦР имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80 % случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса. Таким образом, положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако он имеет большую прогностическую значимость, особенно если на фоне ВПЧ — инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки, и позволяет говорить о степени канцерогенного риска.

6. Исследование на заболевания, передающиеся половым путем

Так как аногенитальные бородавки в 90 % случаев ассоциируются с другими урогенитальными инфекциями, целесообразно проводить исследования на их наличие методом ПЦР.

**3. Вирус полиомы человека. Характеристика. Онкогенность**

Полиомавирус относится к семейству Роlyomaviridae. У человека патологию вызывают два вида: ВК и JC*.* ВК-вирус встречается в 60-90% случаев. В основном болеют дети. Развивается респираторная инфекция без признаков почечной патологии. Поражение почек возможно при воздействии полиомавируса ВК. Другими представителями группы полиомавирусов являются вирус JС, вызывающий прогрессивную мультифокальную энцефалопатию у человека, и вирус SV-40, являющийся лимфотропным вирусом приматов.

Широкое распространение полиомавирусной инфекции (60-100% населения является серопозитивным) с локализацией ее в В-клетках, в переходном эпителии, а также в тубулярном эпителии почек не сопровождается возникновением воспалительных изменений.

Активация вируса ВК наблюдается при подавлении Т-клеточного иммунитета. В связи с этим полиомавирусная инфекция ассоциируется с поражением почечного трансплантата, нефропатией при ВИЧ-инфекции. Описаны также случаи интерстициального нефрита у лиц с другими причинами иммунодепрессивного синдрома. Однако появились данные об ассоциации гематурии с инфекцией вирусом ВК в отсутствие иммунодефицитного состояния. Известны также случаи активации инфекции у больных, страдающих сахарным диабетом при диабетической нефропатии.

У иммунодефицитных пациентов в нефробиоптате Полиомавирус выявляется в 17,9% случаев, в моче – в 16,2% случаев.

В большинстве случаев патология почек описывается как полиомавирус-ассоциированная нефропатия. Вирусные включения обнаруживаются в канальцевом эпителии. Полиомавирус ВК обнаруживается в почках в 10% аутопсий, нередко обнаруживается в моче пожилых лиц.

Частая персистенция вируса в почке (до 65% при иммуногистохимическом исследовании) ассоциируется с развитием нефропатии лишь в 2-6% случаев.

При этом основным отличием инфекции вирусом ВК у реципиентов почечного аллотрансплантата от цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции служит отсутствие системных проявлений. Нефропатия проявляется прогрессивным снижением функции трансплантата. Морфологическими проявлениями полиомавирусной нефропатии могут быть интерстициальный нефрит с мононуклеарной инфильтрацией, тубулит, наличие интрануклеарных включений.

**4. Вывод**

Онкогенные вирусы могут оказывать либо прямое трансформирующее, либо непрямое промоторное действие.

Онкогенную активность вирусов определяет особый трансформирующий ген (онкоген). Принципиальное отличие вирусных онкогенов от клеточных онкогенов – отсутствие гомолога в геноме нормальной клетки.

Вирусы, содержащие онкоген в своём геноме, обозначают как оnс+-вирусы. Большинство из них ДНК-геномные.



Однако довольно часто эти вирусы утрачивают онкоген и, соответственно, трансформирующую активность; в этом случае их обозначают как onс-вирусы.

Онкоген не кодирует репродукцию жизненно важных для вируса белков, и его утрата не лишает вирус способности репродуцироваться в чувствительных клетках. В зависимости от особенностей структуры вирусного генома выделяют независимые и слитые онкогены.

Независимые онкогены транслируются в виде отдельного белка, не содержащего продуктов экспрессии соседнего гена. При этом независимый онкоген может быть локализован как на конце вирусного генома (например, ген sre у вируса саркомы Рауса), так и в его середине (например, ген ras у вируса саркомы мышей).

Слитые онкогены транскрибируются в виде РНК, кодирующей опухолевый белок в составе единой молекулы, несущей аминокислотную последовательность структурных белков вирусов.

**Литература:**

1. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб.: СпецЛит, 2002;

2. Левин Д. В. «Инфекции, передаваемые половым путем», № 4, 2004, Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы);

3. http://www.hpvinfo.ru/

4. http://ru.wikipedia.org/wiki/ДНК-содержащие\_вирусы