

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Определение количества CD-4 Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на проточном цитометре: Метод. рекомендации / Л.В. Серебровская, Ю.Р. Сидтыкова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский. – М., 2004. – 24 с.

12. Pantaleo G. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection / G. Pantaleo // Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 328. – P. 327-333.

13. Lederman M. How HIV makes you sick: mechanisms of CD4 T-cell loss and recovery / M. Lederman // 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract MOPL102.

14. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract TUSY402.

*immunity parameters, it is set that mean values of CD4<sup>+</sup> and immuno-regulatory index (IRI) are mionectic at all of dysbiosis degrees, but only at III-IV to the clinical stage of disease they for certain below than norm (amount of CD4<sup>+</sup> of mews <570, IRI<1,0, P<0,05).*

*Direct influence of dysbiosis is well-proven on the noted parameters of cellular immunity: with his deepening at all of the clinical stages of HIV-infection, without regard to absence statistically reliable differences, the levels of CD4<sup>+</sup> in the whey of blood and IRI show a distinct trend to the decline.*

**Key words:** HIV-infection/AIDS, dysbiosis of colon, cellular immunity.

### INFLUENCE OF COLON DYSBIOSIS ON CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

I.V. Balanyuk

*SUMMARY. Probing in 76 patients with HIV-infection/AIDS degree of colon dysbiosis and cellular*

Отримано 28.03.2013 р.

© Чикаренко З.О., 2013  
УДК 616.98-097:578.828.6-053.31

**З.О. Чикаренко**

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ КОРЕЦЕПТОРА CCR5 НА РИЗИК НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ВІЛ-1-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчено вплив генетичних факторів (поліморфізму гаплотипів гену корецептора CCR5) на ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування. Спостерігали 298 дітей, які народилися від ВІЛ-позитивних матерів з 1998 по 2006 рр., серед яких 178 дітей були діагностовані як ВІЛ-інфіковані, у 56 з них у ході спостереження було діагностовано стадію СНІДу.

Найчастіше в когорті дослідження спостерігались алелі E та C; гетерозиготність по D-32 алелі виявлено у 15,4 % дітей. Ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції у дітей підвищувався в 4,2 разу за наявності у дитини гаплотипу E/G2

( $p=0,012$ ) порівняно з дітьми з відсутністю алелі E в гаплотипі гену CCR5. Наявність у дітей гаплотипу E/C зменшує ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції на 80 % ( $p=0,037$ ). За наявності гаплотипу E/F2 ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції зменшується на 24 %, а за наявності гаплотипу E/E – збільшується на 74 %, але дані залежності не набувають статистичної достовірності.

Наявність у дітей гаплотипу E/C гену корецептора CCR5 позитивно впливає на ризик несприятливого перебігу перинатальної ВІЛ-інфекції; наявність гаплотипу E/G2 має протилежний ефект, що підкреслює необхідність визначення комбінації алелів у гап-

лотипі замість визначення окремих алелів для прогнозування ризику несприятливого перебігу перинатально набутої ВІЛ-інфекції у дітей.

**Ключові слова.** ВІЛ-інфекція, корецептор CCR5, поліморфізм, перебіг, діти.

Перинатально набута ВІЛ-інфекція залишається однією з найбільш серйозних проблем у педіатрії, враховуючи й вкрай несприятливу в теперішній час епідеміологічну ситуацію по ВІЛ-інфекції в Україні, і сприятливу групу дітей – більшість дітей, які були інфіковані вірусом імунодефіциту людини, отримують інфекцію перинатально. Для подальшого удосконалення методів профілактики і терапії ВІЛ-1-інфекції необхідне більш докладне розуміння патогенетичних механізмів, які приводять до розвитку інфекції та зумовлюють подальше прогресування захворювання. Більшість досліджень щодо вивчення патогенетичних механізмів та факторів, які детермінують ризик набуття та прогресування ВІЛ-1-інфекції, проводилось із залученням когорт дорослих пацієнтів, у той час як у дітей з перинатальним шляхом інфікування, можливо, мають місце патогенетичні особливості розвитку та прогресування ВІЛ-1-інфекції.

Генетичні фактори людини, вважається, відіграють суттєву роль в розвитку ВІЛ-інфекції людини, особливо на ранніх етапах розвитку захворювання, впливаючи на ризик виникнення інфекції, імунологічний контроль прогресування захворювання, особливості відповіді організму людини на проведення противірусної терапії та розвиток кінця захворювання. За останні роки в світовій літературі вивчення генетичних детермінант, які зумовлюють сприятливість до різних захворювань, вважається перспективним напрямком, що й зумовило проведення даного дослідження [1].

Одним з найбільш важливих рецепторів проникнення ВІЛ у клітини є корецептор CCR5, який надає можливість злиття глікопротеїду gp120 М-тропних штамів ВІЛ-1 з рецептором CD4 на поверхні клітин організму. Даний корецептор містить 7 трансмембранних доменів, 3 внутріклітинні петлі та 3 позаклітинні петлі, а також екстрацелюлярний NH-кінець та інтрацелюлярний COO-кінець [2].

Синтез корецептора CCR5 кодується геном, розташованим на короткому плечі хромосомі 3 в регіоні p21.3-p24, який є об'єктом багатої кількості поліморфізмів генів [3]. Структура гену включає 4 екзони і 2 інтрони (між екзонами 2 і 3 інтрон відсутній). Комплексні альтернативні моделі роз-

щеплення в 5-праймері нетрансльованого регіону (untranslated region, UTR) та в 4-му екзоні дозволяють продукувати різні CCR5 транскрипти. Регуляторні послідовності і некодуючі екзони поліморфні, на відміну від послідовностей, які кодують самий протеїн [4].

Для даного гену характерний високий ступінь поліморфізму. Так, у світовій літературі описано близько 23 алелів гену [5]. Гаплотип гену CCR5 включає алель самого гену та поліморфізм послідовностей амінокислот гену CCR2, розташованого на відстані 8 kb від CCR5 гену [5].

Різні мутації гену призводять до появи білків корецептору зі зниженою фенотипічною активністю. До одного з найбільш вивчених та описаних в літературі поліморфізмів даного гену належить Д-32 поліморфізм, делеція 32 пар основаній у кодуючому регіоні гену CCR5, яка призводить до продукції розгалуженого та фенотипічно неактивного білка [6]. В осіб, гомозиготних по Д-32 поліморфізму, концентрація рецептора на поверхні клітин нижче рівня, що може бути визначений лабораторно, в той час як у гетерозигот спостерігається 20-30 % від концентрації рецептора на поверхні клітин у людей без цієї делеції [7]. За даними попередніх досліджень, в гетерозиготному стані даний гаплотип призводить до зниження майже втричі ризику інфікування та подальшого прогресування ВІЛ-інфекції [8]. Крім того, у ВІЛ-інфікованих гетерозиготних людей по делеції 32 пар нуклеотидів у гені CCR5 спостерігається поліпшена відповідь на ВААРТ та менший ризик розвитку лімфом [9]. Ці факти говорять про те, що щільність рецепторів CCR5 на поверхні клітин впливає на реплікацію ВІЛ не лише *in vitro*, але й *in vivo*. В гомозиготному стані даний гаплотип забезпечує практично повну несприятливість до зараження ВІЛ-інфекцією, що ще раз підтверджує ключову роль корецептора CCR5 у патогенезі інфікування [10]. Експерименти довели, що лімфоцити людей, гомозиготних по 32 делеції, *in vitro* резистентні до інфікування М-тропними штамми ВІЛ-1, але можуть бути інфіковані Т-тропними штамми. Не дивно, що наведені в літературі поодинокі випадки інфікування людей, гомозиготних по Д-32 мутації CCR5, мали місце в результаті інфікування Т-тропними штамми вірусу ВІЛ, котрі для проникнення в клітину потребують корецептор CXCR4 [11].

Епідеміологічні дослідження показали, що частота Д-32 делеції відрізняється в різних популяціях. Так, по Д-32 делеції гену CCR5 гетерозиготні

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10-15 % представників європейських популяцій (доля гетерозигот вище у вихідців з північної Європи), а гомозиготні — близько 1% [8]. Серед населення України частота Д-32 мутації майже не вивчена.

У дослідженнях американських вчених у промотерному *cis*-регіоні гену були описані різні точкові нуклеотидні поліморфізми (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), що дозволило виділити 9 найбільш важливих гаплотипів – А, В, С, D, Е, F1, F2, G1 і G2 та запропонувати еволюційну класифікацію гаплотипів гену [4]. Гаплотип G2 представляє собою підтип гаплотипу G, який включає поліморфізм Д-32.

Деякі з поєднань гаплотипів були досліджені на різних когортах, що включали дорослих пацієнтів. Так, у проведених раніше дослідженнях було показано, що найбільш виражена взаємодія гаплотипу та фенотипу існує в асоціаціях генотипу CCR5, котрий включає HNE гаплотип [4, 12].

Мета дослідження: вивчення впливу генетичних факторів (поліморфізму гаплотипів гену корецептору CCR5) на ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 298 дітей з перинатальним контактом по ВІЛ-інфекції, які народилися в період з 1998 по 2006 рр. та були під спостереженням у міських Центрах по профілактиці та лікуванню ВІЛ-інфекції у Дніпропетровську та Кривому Розі. Серед когорти дослідження 178 дітей (59,7 %) були діагностовані як ВІЛ-інфіковані, а 120 дітей (40,3 %) були транзиторними носіями материнських антитіл до ВІЛ та залишилися неінфікованими. Середній вік когорти дітей складав 2 роки; серед дітей 150 (52 %) були хлопчики. Оскільки до когорти дослідження було залучено багату кількість дітей, які народилися до 2002 р., до широкого застосування в практиці перинатальної хіміопрофілактики антиретровірусними препаратами, це надало можливість спостерігати природний шлях перебігу перинатальної ВІЛ-інфекції у дітей.

Проведення АРТ профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ-інфекції мало місце у матері та/або дитини у 131 випадках (44 %), що також враховувалося при проведенні статистичного аналізу у ході дослідження. У 56 дітей з перинатальним інфікуванням (31,5 % з числа ВІЛ-інфікованих дітей) к моменту початку дослідження була діагностована стадія СНІДу. Середній вік на момент розпочатку ВААРТ складав 5 років. Головним критерієм ісходу захворювання, прийнятим при про-

веденні статистичного аналізу, враховувався вік розвитку у дитини СНІДу за критеріями CDC 1994 року.

На участь у науковому дослідженні, яке проводили з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів. Дослідження проводилось за підтримкою Фонду Цивільних Досліджень та Розвитку США (ФЦДР).

У ході проведення дослідження застосовувалися такі методи: клініко-анамнестичні дані, загальні параклінічні методи дослідження, імунологічні та вірусологічні дослідження для визначення стадій ВІЛ-інфекції. З метою визначення гаплотипів гену, який кодує корецептор CCR5, було проведене виділення ДНК з використанням *Qiagen mini kit* з лейкоцитів крові в лабораторії генетичних досліджень Університету Техас, США. Подальше дослідження поліморфізму гаплогруп гену корецептора CCR5 проводилось за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням статистичних програм STATA 7,0 та StatPlus 2006. Ризик несприятливого перебігу захворювання оцінювали згідно віку діагностування СНІДу з використанням методу Каплана-Майєра та моделювання пропорційного ризику Кокса з розрахуванням відносного ризику (ВР) та визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Показник вірогідності  $p < 0,05$  був прийнятий як статистично значущий.

### Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу частоти алелів у когорті дослідження було доведено, що найбільш часто серед алелів гену CCR5 спостерігалась алель Е, котру було виявлено у 165 дітей (56,3 %) як у гомозиготному, так й в гетерозиготному стані. Гаплотип, який включає алель С, зустрічався у 132 дітей (45 %); алелі А та F2 зустрічались майже порівну. Згідно з даними літератури, саме алелі С та Е зустрічаються найбільш часто у людей європейського походження [8], що співпадає з отриманими результатами та пояснюється генетичною гомогенністю когорти дослідження (табл. 1).

Таблиця 1

Частота різних алелів гену корецептора CCR5 у когорті дітей

Алель CCR5	Частота серед когорти, n (%)
А	77 (26,3)
С	132 (45,0)
Е	165 (56,3)
F2	78 (26,6)
G1	18 (6,0)
G2	45 (15,4)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід підкреслити, що в когорті дослідження гетерозиготність по Д-32 алелі спостерігалася в 15,4 % дітей, що співпадає з даними попередніх досліджень. Проте у жодної дитини з когорти дослідження не було виявлено гомозиготності по Д-32 алелі (гаплотип G2/G2). Також, за даними літературі, гаплотипи, які включають алелі В та D, є характерними для популяції африканського походження та майже не зустрічаються в європейській когорті [8]. У нашому дослідженні також не було виявлено жодної дитини з В або D алелями гену корецептора CCR5, що також підкреслює генетичну гомогенність даної когорти європейського походження та надає можливість проведення подальшого генетичного дослідження.

Порівняння проводилось між групами дітей, які мали гаплотипи з найбільш численною алеллю Е (n=165; 56,3 %), та дітей з гаплотипами, які не включали алель Е. За методом моделі пропорційних ризиків Кокса було доведено, що наявність самої алелі Е в гаплотипі визначала характер та потужність впливу генетичної детермінанти на ризик прогресування ВІЛ-інфекції, але поєднання алелів у гаплотипах. Так, гаплотип Е/С мав статистично вірогідний протективний вплив на швидкість прогресування хвороби у дітей; його наявність зменшувала ризик розвитку СНІДу на 80 % (ВР – 0,20; ДІ – 0,04-0,90; p=0,037). Менш виражений протективний ефект також мав гаплотип Е/Г2, за наявності котрого ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції зменшувався на 24 %, але зазначена тенденція не досягала ста-

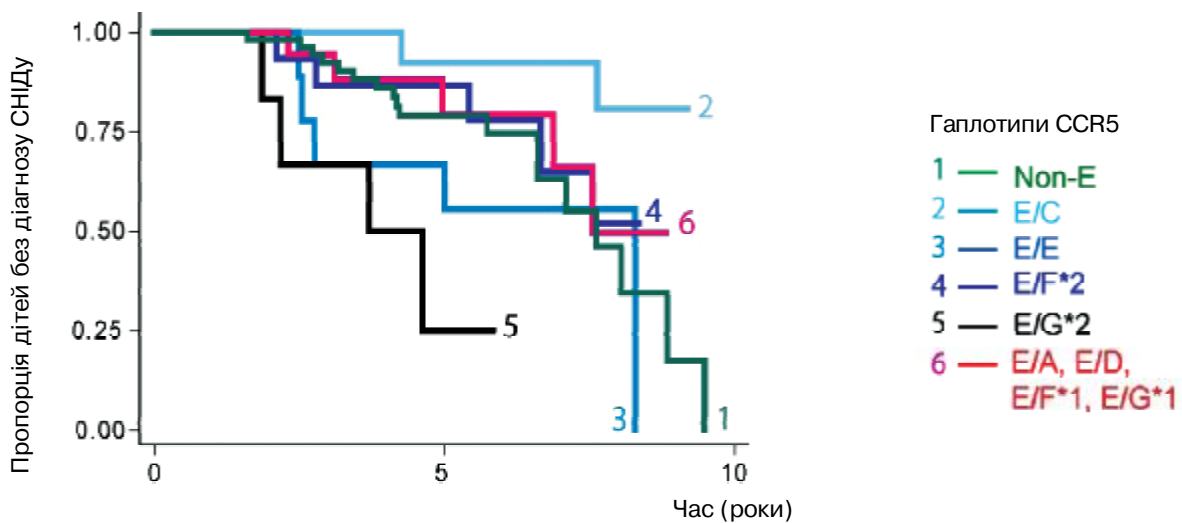
тистичної значущості (ВР – 0,76; ДІ – 0,27-2,09; p=0,600). Гаплотип Е/Е, порівняно з гаплотипами, які не містять алелі Е, мав тенденцію до підвищення ризику прогресування на 74 % (ВР – 1,74; ДІ – 0,63-4,7; p=0,276).

Найбільш цікавим здається той факт, що максимально негативно, статистично достовірно на ризик розвитку СНІДу в даній когорті дітей впливав гаплотип Е/Г2 – ризик прогресування захворювання зростав на 320 % (ВР – 4,2; ДІ – 1,37-12,81; p=0,012) (табл. 2). Даний гаплотип містить найбільше вивчену Д-32 алель, за наявності котрої, як в гетерозиготному, так й в гомозиготному стані, ризик несприятливого перебігу ВІЛ-1-інфекції знижувався. Однак, згідно з результатами проведеного дослідження, при поєднанні з Е алеллю, вплив даного гаплотипу прискорює розвиток симптомокомплексу СНІДу у дітей з перинатальним інфікуванням. Статистично достовірною значущістю спостерігається навіть при відносно малій кількості спостережень (18 дітей).

Таблиця 2

Вплив гаплотипів, які містять Е алель, на відносний ризик прогресування ВІЛ-1-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування

Гаплотип	Відносний ризик (ВР)	Довірчий інтервал (ДІ) (95%)	p
Не-Е	1,00	–	–
Е/С	0,20	0,04 – 0,90	0,037
Е/Е	1,74	0,63 – 4,77	0,276
Е/Г2	0,76	0,27 – 2,09	0,600
Е/Г2	4,20	1,37 – 12,81	0,012



Мал. 1. Порівняння швидкості прогресування ВІЛ-інфекції у дітей залежно від поліморфізму гаплотипів гену корецептора CCR5.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таким чином, наявність самої алелі впливає на визначення швидкості прогресування даного захворювання, а, більш вірогідно, поєднання алелів у гаплотипі, що при визначенні лише окремих алелів може призводити до недостовірних результатів при дослідженні впливу генетичних детермінант на ризик прогресування ВІЛ-1-інфекції.

На малюнку 1 приведений графік Каплан-Майєр, на котрому вказана відносна швидкість прогресування ВІЛ-1-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування залежно від наявності різних гаплотипів, які містять алель E, порівняно з відсутністю даної алелі. Швидкість прогресування захворювання визначалась віком діагностики симптомокомплексу СНІДу. Наглядно показаний несприятливий вплив наявності гаплотипу E/G2 та протективний ефект гаплотипу E/C на ризик розвитку СНІДу у дітей з перинатальним інфікуванням.

### Висновки

1. Серед алелів гену корецептора CCR5 найчастіше в когорті дослідження європейського походження спостерігаються алелі E та C, а також дещо рідше – алелі A та F2.

2. Гетерозиготність по Д-32 алелі спостерігалася у 15,4 % дітей когорти спостереження, що співпадає з попередніми даними досліджень із залученням когорт європейського походження.

3. Ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції у дітей підвищується в 4,2 рази за наявності у дитини гаплотипу E/G2 ( $p=0,012$ ) порівняно з дітьми з відсутністю алелі E в гаплотипі гену CCR5.

4. Наявність у дітей гаплотипу E/C зменшує ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції на 80 % ( $p=0,037$ ) порівняно з дітьми за відсутності алелі E гену корецептора CCR5.

5. Проведений аналіз підтверджує гіпотезу щодо необхідності визначення комбінацій алелів у гаплотипі замість визначення окремих алелів для прогнозування ризику несприятливого перебігу перинатально набутої ВІЛ-інфекції у дітей.

6. У практичному підході можливість дослідження генетично детермінованої сприятливості дітей до ризику несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції дозволить оптимізувати ведення та медичне спостереження за даними дітьми, строки та протоколи призначення ВААРТ та проведення профілактики опортуністичних інфекцій.

### Література

1. Conrad D.F. The population genetics of structural variation / D.F. Conrad, M.E. Hurles // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 30-36.
2. Evolution of human and nonhuman primate CC chemokine receptor 5 gene and mRNA: potential roles for haplotype and mRNA diversity, differential haplotype-specific transcriptional activity, and altered transcription factor binding to polymorphic nucleotides in the pathogenesis of HIV-1 and simian immunodeficiency virus / [S. Mummidi, M. Bamshad, S.S. Ahuja et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 18946-18961.
3. Berger E.A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease / E.A. Berger, P.M. Murphy, J.M. Farber // *Annu Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 657-700.
4. Genealogy of the CCR5 locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression / [S. Mummidi, S.S. Ahuja, E. Gonzalez et al.] // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 4. – P. 786-793.
5. Global survey of genetic variation in CCR5, RANTES, and MIP-1 $\alpha$ : impact on the epidemiology of the HIV-1 pandemic / [E. Gonzalez, R. Dhanda, M. Bamshad et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 5199-5204.
6. Genetic Acceleration of AIDS Progression by a Promoter Variant of CCR5 / [M.P. Martin, M. Dean, M.W. Smith et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 236-245.
7. Influence of nucleotide polymorphisms in the CCR2 gene and the CCR5 promoter on the expression of cell surface CCR5 and CXCR4 / [B. Shieh, Y.E. Liao, P.S. Hsieh et al.] // *Int. Immunol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1311-1318.
8. Race-specific HIV-1 disease-modifying effects of CCR5 haplotypes / [E. Gonzalez, M. Bamshad, N. Sato et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 12004-12009.
9. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals / [S.K. Ahuja, H. Kulkarni, G. Catano et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 413-420.
10. Kaslow R.A. Influence of host genetic variation on susceptibility to HIV type 1 infection / R.A. Kaslow, T. Dorak, J.J. Tang // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191, Suppl. 1. – S68-77.
11. Cell surface expression of CCR5 and other host factors influence the inhibition of HIV-1 infection of human lymphocytes by CCR5 ligands / [T.J. Ketas, S.E. Kuhmann, A. Palmer et al.] // *Virology.* – 2007. – Vol. 364. – P. 281-290.
12. Catano G. Concordance of CCR5 Genotypes that Influence Cell-Mediated Immunity and HIV-1 Disease Progression Rates / G. Catano, Z.A. Chykarenko, L.R. Shostakovich-Koretskaya // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 203. – P. 263-272.

### INFLUENCE OF CORECEPTOR CCR5 GENE POLYMORPHISM ON PERINATAL HIV-1-INFECTION UNFAVORABLE MOTION RISK FOR CHILDREN

Z.O. Chykarenko

*SUMMARY. Evaluation of genetic factors influence (polymorphism of coreceptor CCR5 gene haplotypes) on the risk of unfavorable course of perinatal HIV infection in children. 298 children born to HIV positive*

mothers since 1998 till 2006 were observed. Among those, 178 children were diagnosed as HIV infected. During observation, 56 children progressed to AIDS stage.

Most common alleles observed in the cohort were those E and C; heterozygotic state on  $\Delta$ -32 allele was determined in 15.4 % children. Risk of rapid progression of perinatal HIV infection in children was 4.2 times higher if haplotype E/G2 was present ( $p=0.012$ ) in comparison to children without E allele in CCR5 haplotype. Presence of E/C haplotype in children decreases the risk of rapid progression of perinatal HIV infection for 80% ( $p=0.037$ ). At the presence of E/F2 haplotype the risk of unfavorable course of HIV infection decreases for 24 %, and the

presence of E/E haplotype increases the risk of progression for 74 %, but obtained correlations did not reach statistical significance.

Presence of E/C haplotype of coreceptor CCR5 gene in children has positive influence on the risk of unfavorable course of perinatal HIV infection; presence of E/G2 haplotype shows opposite effect, which underlines the necessity of evaluation of alleles combination in haplotype instead of determination of separate alleles for prognosis of unfavorable course of perinatal HIV infection in children.

**Key words.** HIV infection, coreceptor CCR5, polymorphism, course, children.

Отримано 19.07.2013 р.

© Колектив авторів, 2013  
УДК 616.98:578.821.1

**О.Є. Нікітіна, Л.М. Лазаренко, Є.В. Нікітін, О.М. Демченко, Г.В. Ковтонюк,  
Л.О. Ганова, В.О. Шевчук, М.Я. Співак**

## **ІНФІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРЕДПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ ПАПІЛОМАВІРУСАМИ І ВІРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ**

Одеський національний медичний університет, Інститут мікробіології і вірусології  
ім. Д.К. Заболотного НАН України, ПрАТ НВК «ДіапрофМед», Київ

Обстежені хворі жінки на передпухлинні захворювання шийки матки різного ступеня тяжкості. Виявлено високий ступінь інфікування ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у хворих на передпухлинні захворювання шийки матки, індуковані та не індуковані папіломавірусами людини (ВПЛ). У сироватці крові більшості хворих виявляли IgG-антитіла до ВПГ-1, рідше – IgG-антитіла до ВПГ-1 та ВПГ-2. Незначна кількість хворих була інфікованою лише ВПГ-2. Сироватка крові переважної більшості обстежених хворих містила низько- та/або середньоавідні IgG антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2, що вказує на завершальний етап первинної герпетичної інфекції або загострення хронічного процесу. У ВПЛ-інфікованих хворих із низькоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 тяжчий ступінь перебігу захворювання – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (ЦІН) I, II та III ступеня виявля-

ли частіше, ніж серед хворих, сироватка крові яких містила середньоавідні IgG-антитіла до цих герпес-вірусів.

**Ключові слова:** папіломавіруси, віруси герпесу, шийка матки, дисплазія.

В останні роки в різних країнах світу відзначено тенденцію до стрімкого зростання вірусних інфекцій, які передаються статевим шляхом, зокрема викликаних вірусами папіломи людини (ВПЛ) та вірусами простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) або їх асоціаціями у жінок різного віку (14-59 років) зі швидко прогресуючим перебігом патологічного процесу [1, 2]. Доведено, що ВПЛ – важливий етіологічний фактор передпухлинних і пухлинних захворювань шийки матки (ШМ), аногенітальної ділянки, шкіри, верхніх дихальних шляхів тощо [1,