

УДК: 57.579.61:616-078

Тригуб С. А., Голодок Л. П., Братусь О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛОМАВІРУСІВ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара (м. Дніпро)

trygub.svetik@gmail.com

Роботу було виконано у межах держбюджетної теми № 1-294-15, що виконується на кафедрі мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара, № державної реєстрації 0115U002385.

Вступ. Висока захворюваність населення інфекціями, що передаються статевим шляхом, привертає увагу фахівців всіх країн у зв'язку з частим розвитком ускладнень, що призводять до порушення функції репродуктивної системи [4]. Серед сексуально-трансмісивних інфекцій перше місце за поширеністю займає папілома вірусна інфекція. Проблема захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини, набула особливої значущості у зв'язку з високою контагіозністю, поширеністю вірусу і його онкогенним потенціалом [3]. За останні 10 років спостерігається тенденція зростання кількості випадків дисплазій шийки матки в молодих жінок віком до 30 років, що вказує на переважне ураження саме жінок репродуктивного віку. Численні дослідження показали, що етіологічна структура уrogenітальних інфекцій, обумовлених умовно-патогенною мікрофлорою, як правило, представлена асоціацією декількох мікроорганізмів. Все вищесказане дозволяє розглядати проблему уrogenітальних папіломavirusних інфекцій, асоційованих з умовно-патогенною мікрофлорою, як актуальну, в попередженні поширеності та наслідків в майбутньому [1].

Метою роботи було дослідження збудників папіломavirusів різних типів канцерогенності та проведення аналізу асоціації його з мікрофлорою уrogenітального тракту жінок в нормі та при патологічних ускладненнях.

Для реалізації мети були поставлені такі завдання: провести дослідження біологічного матеріалу на наявність вірусу папіломи людини різних типів; зробити аналіз частоти виявлення поширеності ВПЛ серед різних вікових груп жінок; визначити асоціацію папіломavirusної інфекції з мікрофлорою сечостатевого шляхів жінок в нормі та при патологічних змінах.

Об'єкт і методи дослідження. В експериментальному дослідженні був проведений аналіз збудників вірусної природи, а також співвідношення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори уrogenітального тракту, у жінок різних вікових категорій.

Для проведення дослідів було обстежено жінок віком від 18 до 55 років з нормофлорою та інфекційно-запальними процесами уrogenітального тракту за допомогою ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу, та з допомогою тест-системи «Фемофлор» [2,7]. Матеріалом для дослідження мето-

дом ПЛР-РЧ служить зішкріб епітеліальних клітин (задньо-боковий звід піхви та цервікальний канал) [3,5].

Результати дослідження та їх обговорення. Нами було обстежено 337 жінок віком від 18 до 55 років, які робили діагностику на наявність папіломavirusної інфекції за допомогою метода ПЛР-РЧ із тест-системою Фемофлор.

Із 337 пацієнток, які звернулись для обстеження на виявлення ВПЛ, у 142 (42%) обстежених було виявлено папіломavirusну інфекцію.

Для подальших досліджень була вивчена мікрофлора уrogenітального тракту 100 жінок, які звернулись з різними дисбіотичними порушеннями.

Нами було виявлено ВПЛ типу 3, 6, 42, 61- низького канцерогенного ризику (НКР), та типи ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 – високого канцерогенного ризику (ВКР), які є основним етіологічним фактором передракових і ракових уражень шийки матки [8].

За результати нашого дослідження (**рис. 1**) було встановлено, що частота виділення папілома вірусів складає 42%, серед усіх обстежених жінок. З високою частотою були виділені ВПЛ ВКР – 93% та ВПЛ НКР – 7%.

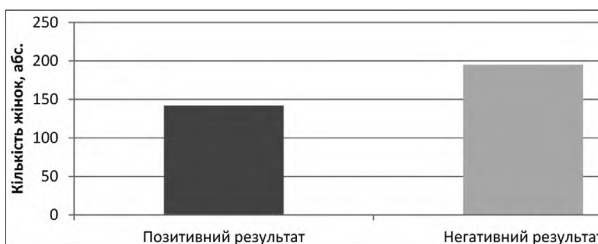


Рис. 1. Частота виявлення вірусу папіломи людини у жінок різного віку.

На наступному етапі для проведення аналізу динаміки патологічних змін біоценозу репродуктивної системи досліджуваних жінок було умовно поділено на три вікові групи: I вікова група – жінки віком від 18 до 25, II вікова група – жінки віком від 26-42 років, III – від 43 до 55 років.

На **рисунок 2** показано, що у першій віковій групі серед всіх типів ВПЛ ВКР в найбільшій кількості були виділені типи 51 типу (12 жінок), 16 (у 10 жінок), та 31 (у 8 жінок). ВПЛ НКР зустрічається в малій кількості випадків.

Серед другої вікової групи більша кількість ВПЛ ВКР 16 типу (у 17 жінок), 68 (у 10), 51 тип (10 жінок), 18 (9 жінок), 56 (у 8), 39 (у 8), 31 (у 8). З типів низького канцерогенного ризику переважає 3 тип (2 жінки).

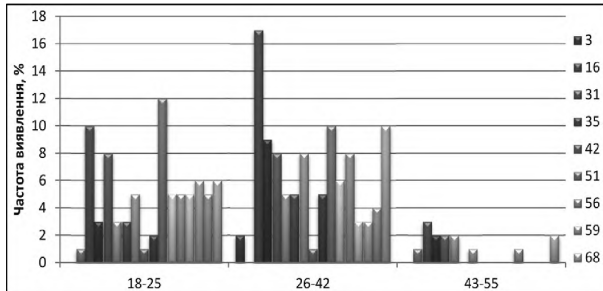


Рис. 2. Частота виявлення ВПЛ різних типів відносно вікових груп.

У третій віковій категорії найбільше папіломавірусу 16 типу (у 3-х пацієнток), також бачимо, що частота виділення ВПЛ з віком різко знижується.

З **рисунку 3** бачимо, що у першій віковій групі з віком від 18 до 25 років серед всіх типів ВПЛ ВКР в найбільшій кількості були виділені ВПЛ типів 51 (15,2%), 16 (12,7%) та 31 (10,1%). В найменшій кількості 45 тип (2,5%).

Серед жінок віком від 26 до 42 років з **рисунку 4**, ми бачимо що серед всіх типів ВПЛ частіше було виділено типи високого канцерогенного ризику, такі як: 16 (16,7%), 68 (9,6%), 51 (9,6%) та 18 (8,7%), по 7,7% виділені типи 31, 56. Менша частка припадає на типи: 52 (5,8%), 35, 45, 33 (по 4,8%), 66 (3,8%). Також в даній віковій групі було виділено в меншій мірі типи ВПЛ НКР 3 (1,9%) і 42 (1%) [7].

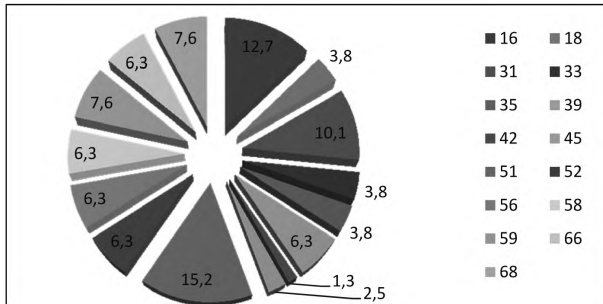


Рис. 3. Співвідношення (%) різних типів ВПЛ у віковій категорії 18-25 років.

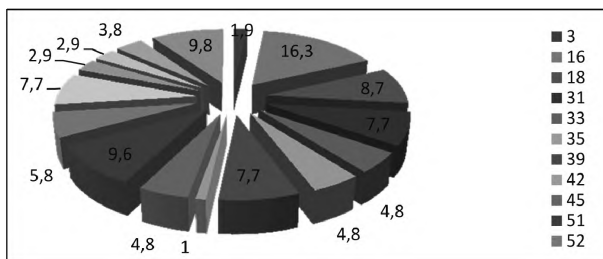


Рис. 4. Кількість (%) типів ВПЛ репродуктивного тракту жінок другої вікової групи.

За результатами обстеження було встановлено, що серед 337 досліджених пацієнток у 153 (45,4%) був виявлений нормоценоз та у 184 (54,6%) бактеріальний вагіноз, викликаний умовно-патогенними мікроорганізмами.

На **рисунку 5** представлено кількісне співвідношення досліджених мікроорганізмів, що входять

в тест-систему «Фемофлор»: такі як *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* в кількостях $>10^4$, *Mycoplasma hominis* в в кількостях $>10^4$, *Candida spp* в кількості $>10^3$, облигатно-анаеробні мікроорганізми в кількості $>10^5$.

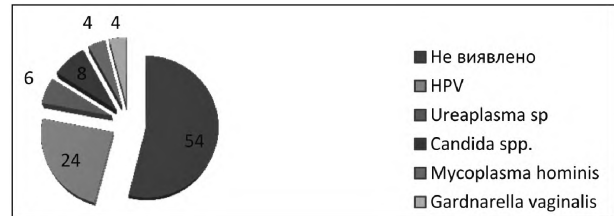


Рис. 5. Кількісне (%) розподілення мікроорганізмів у фертильних жінок репродуктивного віку при нормоценозі.

У 54% випадків жоден з досліджених мікроорганізмів виявлений не був. У 24% випадків був виявлений вірус HPV. Серед збудників невірусної природи *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* в високих титрах ($>10^4$), була виявлена в 6%, *Mycoplasma hominis* 4% в кількостях $>10^4$, *Candida spp* 8% в кількості $>10^3$, облигатно-анаеробні мікроорганізми 4% в кількості $>10^5$.

На **рисунку 6** представлено співвідношення мікроорганізмів при бактеріальному вагінозі, частота виявлення вірусів HPV зі зниженою кількістю лактобацил (28%) відрізнялася від частоти виявлення цього збудника у групи жінок з нормальною кількістю *Lactobacillus spp.* (24%).

Частота виявлення *Ureoplasma sp.* в діагностично значимих кількостях склала 14%, що було достовірно частіше, ніж в групі «норма» [6]. Також збільшується рівень грибів роду *Candida* – 10%, *Mycoplasma hominia* (8%) та облигатно-анаеробних мікроорганізмів: *Gardnarella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp* (6%). Проводячи порівняльний аналіз отриманих нами результатів щодо асоціація умовно-патогенних мікроорганізмів з агентами вірусної етіології, наші результати корелюють з результатами інших авторів [1,4].

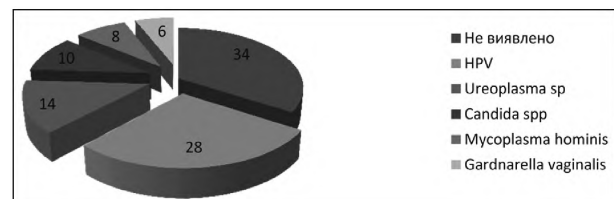


Рис. 6. Співвідношення (%) мікроорганізмів у жінок репродуктивного віку при бактеріальному вагінозі.

Висновки

1. В результаті дослідження частоти виділення різних типів ВПЛ, було встановлено, що серед 337 досліджених пацієнток у 142 жінок було виявлено ВПЛ. Встановлено, що із 100 обстежених жінок з ВПЛ у 93% випадків виявлено ВПЛ ВКР та в 7% - НКР.

2. Було визначено, що серед першої вікової групи відмічено високий відсоток виявлення таких типів ВПЛ: 51-12%, 16 -10% та 31 -8%, серед жінок другої вікової категорії переважають 16 тип - 17%, 68

та 51 типи – по 10% та 18 – 9%. З віком частота виникнення ВПЛ різко знижується.

3. При дослідженні асоціації ВПЛ з умовно-патогенною мікрофлорою виявлено, що в групі жінок з нормоценозом у 24% випадків виявлено ВПЛ. Серед жінок, у яких був виявлений бактеріальний вагіноз, ВПЛ виявлено у 28%, асоційований з *Ureaplasma sp.* – 14%, грибів роду *Candida* – 10%, також *Mycoplasma hominis* – 8% та облигатно-анаероб-

них мікроорганізмів: *Gardnarella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp* – 6%.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані представляють практичний інтерес, оскільки вони можуть бути використані для подальшого аналізу розповсюдженості різних типів ВПЛ та асоціації даних вірусних агентів із мікрофлорою уrogenітального тракту жінок та розробки засобів для профілактики та лікування ВП репродуктивної системи жінок.

Література

1. Analiz chastoty vyavleniya onkogennyh tipov virusa papillomy cheloveka u zhenshchin s ginekologicheskoy patologiej / O.L. Blatova, K.N. Kontorshchikova, L.D. Androsova [i dr.] // Vestnik dermatovenerologa. — 2011. — № 1. — S. 66-68.
2. Akulenko L.V. Klinicheskaya lekciya: o nasledstvennom rake organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy / L.V. Akulenko // Onkoginekologiya. — 2012. — № 1. — S. 24-31.
3. Batyrshina S.V. Kandidoznaya i papillomavirusnaya infekciya u zhenshchin s vospalitel'nymi i distroficheskimi zabolevaniyami vul'vy i vlagalishcha / S.V. Batyrshina, E.H. Galihanova, D.R. Akberova // Prakticheskaya medicina. — 2012. — № 9 (65). — S. — 175-180.
4. Vergejchik G.I. Papillomavirusnaya infekciya naruzhnyh polovyh organov. Novye podhody k diagnostike i lecheniyu / G.I. Vergejchik // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. — 2012. — № 5 (53). — S. 18-22.
5. Osobennosti bioty urogenital'nogo trakta zdorovyh zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri issledovanii metodom PCR v rezhime real'nogo vremeni / M.N. Boldyreva, E.V. Lipova, D.Yu. Trofimov [i dr.] // Vestnik dermatologii i venerologii. — 2010. — № 1.
6. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer // CA Cancer J Clin. — 2012. — 62. — P. 147-172.
7. Covariates of high-risk human papillomavirus (HPV) infections are distinct for incident CIN1, CIN2 and CIN3 as disclosed by competing-risks regression models / M. Branca, K. Syrjden, I. Shabalova [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 5-14.
8. Fredricks D.N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, J.M. Marrazzo // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 1899-1911.

УДК 57.579.61:616-078

ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛОМАВІРУСІВ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК

Тригуб С. А., Голодок Л. П., Братусь О. В.

Резюме. *Об'єкт дослідження:* аналіз збудників вірусної природи, а також співвідношення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори уrogenітального тракту, у жінок різних вікових категорій.

Мета — дослідження збудників папіломавірусів різних типів канцерогенності та проведення аналізу асоціації його з мікрофлорою уrogenітального тракту жінок в нормі та при патологічних ускладненнях.

Проведено дослідження біологічного матеріалу на наявність вірусу папіломи людини різних типів. Визначено асоціацію папіломавірусної інфекції з мікрофлорою сечо-статевих шляхів жінок в нормі та при патологічних змінах. Також наведені дані частоти виявлення поширеності ВПЛ серед різних вікових груп жінок.

Отримані результати можуть бути застосовані для подальшого аналізу папіломи людини уrogenітального тракту жінок і може бути корисна для отримання профілактики і лікування дисбактеріозу уrogenітального тракту жінок.

Ключові слова: ПЛР в режимі реального часу, уrogenітальний тракт, ідентифікація, онкогенність, мікробіота.

УДК 57.579.61:616-078

ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Тригуб С. А., Голодок Л. П., Братусь А. В.

Резюме. *Объект исследования:* анализ возбудителей вирусной природы, а также соотношение патогенной и условно-патогенной микрофлоры уrogenітального тракта у женщин разных возрастных категорий.

Цель — исследование возбудителей папилломавирусов различных типов канцерогенности и проведение анализа ассоциации его с микрофлорой уrogenітального тракта женщин в норме и при патологических осложнениях.

Проведено исследование биологического материала на наличие вируса папилломы человека различных типов. Определены ассоциации папилломавирусной инфекции с микрофлорой мочеполовых путей женщин в норме и при патологических изменениях. Также приведены данные частоты выявления распространенности ВПЧ среди различных возрастных групп женщин.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего анализа папилломы человека уrogenітального тракта женщин и может быть полезна для получения профилактики и лечения дисбактериоза уrogenітального тракта женщин.

Ключевые слова: ПЦР в режиме реального времени, урогенитальный тракт, идентификация, онкогенность, микробиота.

UDC 57.579.61:616-078

FEATURES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUSES OF UROGENITAL TRACT OF WOMEN

Trygub S. A., Holodok L. P., Bratus O. V.

Abstract. *The object of the study* was analysis of viral pathogens and the ratio of pathogenic micro flora of the urogenital tract of women of different age groups.

The aim of research was to study the pathogens of various types of carcinogenic papillomaviruses and analysis of it's associations with the micro flora of the urogenital tract of women in norm and during pathological lesions.

The data presents the prevalence of different of types HPV in women of reproductive age. A study of biological material for the presence of HPV types was made. It was determined association with HPV infection of microorganism urogenital tract of women in normal and during pathological changes. Also presented data about frequency of detection of HPV among women of different age groups.

She sampbs of biological material from 337 women aged 18 to 55 ages who made the diagnosis for the presence of HPV infection were made by method or real-time PCR with test system Femoflor.

Presence of HPV in 142 (42%) patients were confirmed.

For further research the micro flora of the urogenital tract 100 women who applied to various dysbiotic disorders was studied.

HPV of type 3, 6, 42, 61- lower cancer risk (LCR), and HPV of types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 – high cancer risk (HRC), which is the main etiological factor of precancerous and cancerous lesions of the cervix were detected. It was found that the frequency of identification of papillomavirus was 42% among all surveyed women. With the high frequency of HPV have been identified HCR – 93% and HPV LCR – 7%.

The next step was an analysis of the dynamics of pathological changes in the micro biota composition of the reproductive system of women was roughly divided into three age groups: I age group – women aged 18 to 25, II age group – women aged 26-42 years, III – 43 to 55 years.

In first age group all of HPV was presented by HCR type in the largest quantities were allocated types 51 (12 women), 16 (10 women) and 31 (8 women). LCR type of HPV was found in a little number of cases.

Among other age group was fixed an increasing number of HCR type of HPV: 16 type (17 women), 68 (10 women) 51 type (10 women), 18 (9 women), 56 (8 w.) 39 (8 w.), 31 (in 8 w.). LCR type of HCV was predominant type in 3 (2 women).

In the third age group predominant type of papillomavirus was 16 (in 3 patients), in this age group the frequency of identification of HPV was significantly reduced.

In the results of the survey it was found that among 337 patients in 153 (45.4%) was found in normocenosis and in 184 (54.6%) cases bacterial vaginosis caused by opportunistic microorganisms.

In 54% of cases none of the studied microorganism was not found. In 24% of cases the HPV virus was detected. Among the causative non-viral agents *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* in high titers ($>10^4$) was found in 6%, *Mycoplasma hominis* – 4% in quantities $>10^4$, *Candida spp* 8% in the number of $>10^3$, obligate anaerobic microorganisms – 4% in quantity $> 10^4$ CFU/ml.

Among women who with bacterial vaginosis HPV was detected in 28% associated with *Ureaplasma sp.* – 14%, fungi of the genus *Candida* – 10%, and *Mycoplasma hominis* – 8% and obligate anaerobic microorganisms: *Gardnarella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp* – 6%.

The work is interesting for medicine for further analysis of human papillomavirus in urogenital tract of women and could be useful for getting prevention and treatment dysbiosis of the urogenital tract of women.

Keywords: real time PCR, urogenital tract, identification, oncogenicity, microbiota.

Рецензент – проф. Саричов Л. П.

Стаття надійшла 02.06.2017 року