

21. Luo Y.L., Ou G.P., Chi P.D., Liang Y.N., Liu Y.H., Huang M.Y. Combined determination of Epstein-Barr virus-related antibodies and antigens for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Ai. Zheng.* 2009; 28(1): 76—8.
22. Song C., Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Pak. J. Med. Sci.* 2013; 29: 885—90.
23. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 210—9.
24. Skvortsova T.E., Rykova E.Y., Tamkovich S.N., Bryzgunova O.E., Starikov A.V., Kuznetsova N.P. et al. Cell-free and cell-bound circulating DNA in breast tumours: DNA quantification and analysis of tumour-related gene methylation. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 1492—5.
25. Lichtenstein A.V., Melkonyan H.S., Tomei L.D., Umansky S.R. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 945: 239—49.
26. Lo Y.M., Chan L.Y., Chan A.T., Leung S.F., Lo K.W., Zhang J. et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 1999; 59: 5452—5.
27. Hou X., Zhao C., Guo Y., Han F., Lu L.X., Wu S.X. et al. Different Clinical Significance of Pre- and Post-treatment Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2011; 23(2): 128—33.
28. Leung S.F., Chan K.C., Ma B.B., Hui E.P., Mo F., Chow K.C. et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1204—8.
29. Wang W.Y., Twu C.W., Chen H.H., Jan J.S., Jiang R.S., Chao J.Y. et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1016—24.
30. Twu C.W., Wang W.Y., Liang W.M., Jan J.S., Jiang R.S., Chao J. et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 130—7.
31. Shao J.Y., Zhang Y., Li Y.H., Gao H.Y., Feng H.X., Wu Q.L. et al. Comparison of Epstein-Barr virus DNA level in plasma, peripheral blood cell and tumor tissue in nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res.* 2004; 24: 4059—66.
32. Gurtsevich V.E., Senyuta N.B., Kondratova V.N., Goncharova E.V., Ignatova A.V., Lomaya M.V. et al. Diagnostic value of DNA levels and antibodies to capsid antigen of Epstein-Barr virus in the blood plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma in non-endemic region. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2015; 2(2): 56—67. (in Russian)

Поступила 16.02.16

Принята в печать 29.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002.2-022-06:616.36-004]:575.174.015.3.08

Масабаева М.Р.¹, Аукенов Н.Е.¹, Мусажанова Ж.Б.², Саенко В.А.², Рогунович Т.И.², Шаймарданов Н.К.¹, Курманова Б.Р.¹, Баркибаева Н.Р.¹, Yamashita Shunichi², Рахыпбеков Т.К.¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ В РАЙОНЕ ГЕНА *IL17A*: СВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ К ЦИРРОЗУ ПЕЧЕНИ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹ Государственный медицинский университет, 071400, г. Семей, Казахстан;

² Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, 852-8523, г. Нагасаки, Япония

Введение. Настоящая работа является первым ассоциативным генетическим исследованием потенциальной связи однонуклеотидных полиморфизмов rs8193036 и rs2275913, локализующихся в промоторе гена *IL17A* на хромосоме 6p12, с хроническим вирусным гепатитом и его прогрессированием в казахской популяции. **Цель исследования** — оценка влияния генетического полиморфизма в промоторном участке *IL17A* на предрасположенность к заболеванию хроническим вирусным гепатитом В и/или С и дальнейшее развитие цирроза печени. **Материалы и методы.** В ретроспективном ассоциативном исследовании, проведенном методом случай — контроль, приняли участие 862 человека. Из них 100 пациентов имели в анамнезе цирроз печени и хронический вирусный гепатит В и/или С, 341 — только хронический вирусный гепатит. В качестве популяционного контроля привлечен 421 донор, который не имел заболеваний печени и был HBV- и HCV-отрицательным. Однонуклеотидные полиморфизмы rs8193036[T/C] и rs2275913[G/A] определяли методом TaqMan, используя для генотипирования ДНК клеток периферической крови. **Результаты.** Частоты минорных аллелей rs8193036[C] и rs2275913[A] в группах пациентов практически не отличались от таковых в контрольной выборке, в которой они составили соответственно около 0,4 и 0,3. Многофакторный логистический регрессионный анализ в мультипликативной модели наследования выявил отношения шансов, близкие к 1 с доверительным интервалом, перекрывающим значение 1, и статистической значимостью $p > 0,4$ для любых групп сравнения. **Вывод.** Взаимосвязь двух исследованных однонуклеотидных полиморфизмов rs8193036 и rs2275913 в промоторе гена *IL17A* с предрасположенностью к заболеванию хроническим вирусным гепатитом В и/или С и его прогрессированием в цирроз печени в казахской популяции не выявлена.

Ключевые слова: *IL17A*; однонуклеотидный полиморфизм; rs2275913; rs2275913; хронический вирусный гепатит; цирроз печени.

Для цитирования: Масабаева М.Р., Аукенов Н.Е., Мусажанова Ж.Б., Саенко В.А., Рогунович Т.И., Шаймарданов Н.К., Курманова Б.Р., Баркибаева Н.Р., Yamashita Shunichi, Рахыпбеков Т.К. Генетический полиморфизм в районе гена *IL17A*: связь с хроническим вирусным гепатитом и прогрессированием к циррозу печени в казахской популяции. *Вопросы вирусологии.* 2016; 61(5): 212-219.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-5-212-219

Для корреспонденции: Масабаева Меруерт Равильевна, докторант Государственного медицинского университета, 071400, г. Семей, Казахстан. E-mail: meruert-m@mail.ru

**Massabayeva M.R.¹, Aukenov N.E.¹, Mussazhanova Zh.B.², Saenko V.A.², Rogounovitch T.I.²,
Shaimardanov N.K.¹, Kurmanova B.R.¹, Barkibaeva N.R.¹, Shunichi Yamashita², Rakhypbekov T.K.¹**
**IL17A GENE POLYMORPHISMS: RELATIONSHIP TO PREDISPOSITION FOR CHRONIC VIRAL
HEPATITIS AND PROGRESSION TO LIVER CIRRHOSIS IN KAZAKH POPULATION**

¹ Semey State Medical University, Semey, 071400, Republic of Kazakhstan;

² Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, 852-8523, Japan

Introduction. This work is the first genetic association study of a potential relationship of single nucleotide polymorphisms rs8193036 and rs2275913 located in the IL17A promoter on chromosome 6p12 to chronic viral hepatitis and its progression in Kazakh population.

Purpose. Evaluation of the effect of IL17A polymorphism on predisposition for chronic hepatitis B and C and its progression to liver cirrhosis.

Material and methods. A total of 862 individuals were enrolled in the retrospective case-control association study. Among the participants, 100 patients had chronic hepatitis B and/or C and liver cirrhosis, and 341 patients had chronic viral hepatitis only. Four hundred twenty-one (421) healthy HBV- and HCV-negative donors without liver diseases were recruited as population control. Single nucleotide polymorphisms rs8193036[T/C] and rs2275913[G/A] were genotyped by TaqMan assays using genomic DNA extracted from peripheral blood cells.

Results. Minor allele frequencies of rs8193036[C] and rs2275913[A] in the groups of patients were very similar to those observed in the control population, 0.4 and 0.3, respectively. Multivariate logistic regression analysis revealed odds ratios close to 1.0 and confidence intervals overlapping with the value of 1.0 and statistical significance $p > 0.4$ for any groups under comparison in the multiplicative model of inheritance.

Conclusion. No significant association between two single nucleotide polymorphisms, rs8193036 and rs2275913 in the IL17A promoter, and susceptibility to chronic viral hepatitis C and/or B and disease progression to liver cirrhosis in Kazakh population were found.

Key words: IL17A; single nucleotide polymorphism; rs2275913; rs8193036; chronic viral hepatitis; liver cirrhosis.

For citation: Massabayeva M.R., Aukenov N.E., Mussazhanova Zh.B., Saenko V.A., Rogounovitch T.I., Shaimardanov N.K., Kurmanova B.R., Barkibaeva N.R., Shunichi Yamashita, Rakhypbekov T.K. IL17A gene polymorphisms: relationship to predisposition for chronic viral hepatitis and progression to liver cirrhosis in kazakh population. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(5): 212-219. (In Russ.).

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-5-212-219

For correspondence: Meruyert R. Massabayeva, MD, PhD student, Semey State Medical University, Semey, 071400, Republic of Kazakhstan. E-mail: meruer-m@mail.ru

Acknowledgments. We express our deep gratitude to Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan for methodological assistance, reagents and equipment provided for this study.

Funding. This work was supported by the Ministry of Education and Science, Republic of Kazakhstan (Grant No. 0115PK01852).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 February 2016

Accepted 29 March 2016

Введение

Вирусные гепатиты широко распространены в мире и являются одной из серьезных проблем здравоохранения [1]. Наиболее сложную проблему представляют парентеральные вирусные гепатиты В и С вследствие высокой степени хронизации и вероятности перехода процесса в конечные стадии — цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному [2, 3]. Исходы хронических вирусных гепатитов зависят от иммунного ответа [4], обусловленного в частности генетическими особенностями организма хозяина. Цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета, ответственного за естественную элиминацию вируса гепатита [5].

На сегодняшний день отмечается повышение интереса к исследованию генетических детерминант предрасположенности к заболеваниям, а также их клинического течения и прогрессирования. К числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относятся однонуклеотидные полиморфизмы, или SNP (single nucleotide polymorphism), которые могут быть функциональными и приводить к повышению или понижению уровня экспрессии продукта гена или его активности. Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения и прогноз заболевания [6].

В последнее время уделяется существенное внимание выяснению связи полиморфизма гена *IL17A* (кодирует интерлейкин 17 (ИЛ-17)) с предрасположенностью к различным заболеваниям [7]. ИЛ-17 относится к семейству провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 17 (Th17) [8, 9], и играет важную роль в заболеваниях, ассоциированных с воспалением, таких как аутоиммунные процессы, инфекции и опухоли [10]. Th17-клетки вовлекаются в иммунный ответ при бактериальном заражении и патогенетически связаны с развитием хронических воспалительных процессов [11, 12].

Как показывают последние исследования, Th17-клетки ассоциированы с хроническими заболеваниями печени [13, 14], в том числе с хроническим вирусным гепатитом В, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой [15]. Было показано, что увеличение частоты встречаемости Th17-клеток в периферической крови и печени пациентов с хроническим вирусным гепатитом В связано с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [16, 17].

Поскольку особенности иммунного ответа организма хозяина на патоген играют существенную роль в прогрессировании многих инфекционных заболеваний, а ИЛ-17 является типичным представителем цитокинов, участвующих в воспалении, регенерации и фиброгенезе [18], нами был выбран генетический полиморфизм в районе гена *IL17A* для изучения его возможного влияния

Таблица 1

Распределение больных циррозом печени вирусной этиологии, хроническим вирусным гепатитом В и/или С и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Показатель	Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии (n = 100)	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С (n = 341)	Контрольная группа (здоровые лица) (n = 421)
Пол, м/ж	56/44	143/198	205/216
Возраст, годы			
интервал	29—75	18—79	18—79
средний	50,13 ± 9,83	42,12 ± 13,20	43,25 ± 13,36
Хронический вирусный гепатит В/С	59/49*	98/243	—

Примечание. * — гепатит В и С выявлен одновременно у 8 пациентов с циррозом печени.

на предрасположенность к заболеванию хроническим вирусным гепатитом и прогрессированию в цирроз печени вирусной этиологии.

Биоинформационный анализ показал, что в качестве кандидатных однонуклеотидных полиморфизмов предположительно могут выступать rs8193036[T/C] (хромосомная координата 6:52185695 согласно Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 2) и rs2275913[G/A] (6:52186235), которые локализируются в промоторе гена *IL17A* (6:52186387—52190638) и отделены от сайта начала транскрипции соответственно на 692 и 152 нуклеотидные пары (н. п.). Анализ последовательностей фрагментов референсного генома ДНК, содержащих указанные полиморфизмы +/-10 нуклеотидов, проведенный с помощью базы данных Jasparg (<http://jasparg.genereg.net/>, пороговое значение шкалы относительного профиля 80%), показал, что rs8193036 располагается в перекрывающихся сайтах связывания транскрипционных факторов YY1 и семейства GATA, являющихся важнейшими регуляторами транскрипционной активности Th-клеток, включая Th17 [19, 20].

Полиморфизм rs2275913 расположен в перекрывающихся сайтах связывания нескольких транскрипционных факторов, из которых наиболее биологически релевантным является, вероятно, ETS1, участвующий в процессе дифференцировки Th17-клеток [21]. Предполагалось, что указанные полиморфизмы могут играть функциональную роль, участвуя в регуляции транскрипции гена *IL17A*. Кроме того, в результате проведенного нами литературного поиска удалось обнаружить всего две работы, выполненные в Китае, в которых изучалась связь генетического полиморфизма в районе гена *IL17A* с вирусным гепатитом [8, 22], что указывает на недостаточную освещенность проблемы и необходимость анализа в независимой группе.

Цель исследования — анализ полиморфизма гена *IL17A* (rs8193036 и rs2275913) для оценки его связи с предрасположенностью к заболеванию хроническим вирусным гепатитом В и/или С и дальнейшим развитием цирроза печени в казахской популяции.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 862 совершеннолетних человека (этнические казахи) в возрасте от 18 до 70 лет, проживающих в Восточно-Казахстанской области. Принадлежность к казахской национальности устанавливали путем анкетирования и сверки с данными свидетельства о рождении, в котором указана национальность респондента и его родителей. В исследование не включали лиц, имеющих родителя или родителей неказахской национальности. Среди включенных в исследование лиц было 100 пациентов с диагнозом «цирроз печени вирусной этиологии», 341 пациент с диагнозом «хронический вирусный гепатит В или С» и 421 человек контрольной группы. Половозрастные характеристики приведены в табл. 1.

Исследование отвечало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Все участники исследования были информированы о его целях и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Больные хроническим вирусным гепатитом В и/или С

или циррозом печени вирусной этиологии состояли на учете в Гепатологическом центре г. Семей. Подтверждение диагноза у пациентов или отсутствие хронического заболевания печени вирусной этиологии в контрольной группе проводилось на основании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к вирусу гепатита С и HB_s-антигена для выявления вирусного гепатита В, полимеразной цепной реакции (ПЦР) — теста на вирус гепатита В и С (качественный и количественный), эластометрии печени (для определения степени фиброза у пациентов использовали шкалу Metavir) и биохимических анализов крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин).

Для исследования использовали периферическую кровь, забранную в вакуумные пробирки с K₂/K₃ ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из крови с применением набора QIAamp DNA Mini Kit («QIAGEN», Токио, Япония) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 («Thermo Scientific», Валтам, США), измеряя оптическую плотность при длинах волн 230, 260 и 280 нм. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20 °С.

Генотипирование проводили методом ПЦР в реальном времени (real-time PCR) на приборе Light Cycler 480 II («Roche», Индианаполис, США) с помощью готовых смесей праймеров и TaqMan-зондов (C_1799585_10 для rs8193036 и C_15879983_10 для rs2275913) в присутствии реагента TaqMan Genotyping Master mix (все реактивы производства «Life Technologies», Фостер-Сити, США) и 10 нг ДНК в качестве матрицы в общем объеме 10 мкл в 386-луночных планшетах («Roche», Индианаполис, США). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95 °С в течение 10 мин, далее 50 циклов при 92 °С в течение 15 с и 62 °С в течение 1 мин для обеих SNP.

Предварительно для каждого изучаемого полиморфизма были выявлены гомозиготные и гетерозиготные образцы, которые использовали в качестве стандартов. Для этой цели участки геномной ДНК, фланкирующие полиморфный нуклеотид, были ПЦР-амплифицированы с использованием праймеров, разработанных с помощью компьютерной программы Primer Express, версия 2.0 («Applied Biosystems», Фостер-Сити, США). Последовательности праймеров (5' → 3') были следующими:

rs2275913F ATAGAGCATAACTCTTCTGGCAGCTGTA (прямой);
 rs2275913R GACAAAATGTAGCGCTATCGTCTCTCT (обратный);
 rs8193036F GAACTATTCTCAAGGACCTGAGTCSAA (прямой);
 rs8193036R CTCTGCTCAAGGAATAAATACTAGGTTCA (обратный).

ПЦР выполняли в амплификаторе C1000 Touch («BioRad», Геркулес, США) в присутствии 200 pM прямого и обратного праймеров, 1,5 mM MgCl₂, 0,025 Ед AmpliTaq Gold («Applied Biosystems», Фостер-Сити, США) и 50 нг ДНК в качестве матрицы в объеме 25 мкл. Условия реакции: предварительная денатурация при 95 °C в течение 10 мин, далее 35 циклов при 94 °C в течение 30 с, 58 °C в течение 30 с и 72 °C в течение 30 с и 1 цикл при 72 °C в течение 10 мин для обоих полиморфизмов. Наличие продуктов реакции подтверждали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле в Трис-ацетатном электродном (ТАЭ) буфере; окрашивание выполняли бромистым этидием; размер ампликонов: rs2275913 — 301 н. п., rs8193036 — 294 н. п. Продукты ПЦР (5 мкл) обрабатывали 1 мкл реагента ExoSAP-IT («USB, Affymetrix», США) при 37 °C в течение 40 мин с последующей термоинактивацией при 80 °C в течение 20 мин. 3 мкл обработанного продукта ПЦР секвенировали в обоих направлениях с помощью прямого или обратного праймера (3,2 pM), используя набор реактивов BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit («Applied Biosystems», Фостер-Сити, США) в объеме 20 мкл по следующей программе: при 96 °C в течение 1 мин, далее 25 циклов при 96 °C в течение 10 с и 60 °C в течение 4 мин для обоих полиморфизмов. Продукты очищали путем фильтрации через уравновешенный дистиллированной водой слой Сефадекса G-50 («GE Healthcare», Упсала, Швеция) и добавляли 20 мкл диметилформамида («Roche», Индианаполис, США). Анализ проводили на секвенаторе ABI PRISM 3130xl («Applied Biosystems», Фостер-Сити, США), хроматограммы визуализировали в программе Finch TV Version 1.3.1 («Geospiza», Сиэтл, США).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics Version 21 («International Business Machines Corp.», Армонк, США), сборника статистических программ WINPEPI [23] и/или Microsoft Office Excel. Для описательной статистики количественных переменных (возраст) использовали тесты Краскела—Уоллиса, Бонферрони—Данна и тренд-тест Джонкхиера—Терпстра. Все тесты были двусторонние. Для категориальных переменных (пол) прибегали к точному тесту Фишера и тесту отношения правдоподобия для парных сравнений. В ассоциативных исследованиях «случай — контроль» сравнение между группами проводили с помощью многомерного логистического регрессионного анализа. В ассоциативном генетическом анализе учитывали половозрастные данные. Ассоциативный сигнал характеризовали отношением шансов (OR), его 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и статистической значимостью (p).

Отклонение частот генотипов от равновесия Харди—Вайнберга оценивали с помощью теста χ^2 . Неоднородность (гетерогенность) OR между анализируемыми группами проверяли с помощью теста Бреслоу—Дэя. Для расчета количественных показателей неравновесно сцепления использовали программу MIDAS (Universi-

ty of Southampton, UK, <http://www.genes.org.uk/software/midas>). Оценку статистической мощности проводили с помощью программы G*Power Version 3.1.3 [24]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Связь демографических характеристик со статусом заболевания. Половозрастные характеристики групп пациентов, страдающих циррозом печени вирусной этиологии, хроническим вирусным гепатитом В или С, и лиц контрольной группы статистически значимо различались. Так, при сравнении распределения групп по полу статистическая значимость составила $p = 0,003$ (расширение точного теста Фишера). Как показано в табл. 2, при попарных сравнениях (использовали тест отношения правдоподобия) выявлено большее количество мужчин в группе пациентов с циррозом печени по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$), в то время как группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом отличалась от контролей незначимо ($p = 0,167$). Разница распределений по полу между двумя группами пациентов также не достигла статистической значимости ($p = 0,152$). Эти результаты, с одной стороны, могли бы указывать на то, что шанс развития цирроза печени вирусной этиологии выше у мужчин, чем у женщин, что можно отчасти объяснить некоторыми особенностями образа жизни и питания, более характерными для мужчин (табакокурение, большее потребление алкоголя и жирной пищи и другие вмешивающиеся факторы), которые связаны с риском развития цирроза печени независимо от вирусной инфекции, но учесть влияние которых не представлялось возможным в рамках данного исследования. С другой стороны, полученный результат необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку количество пациентов мужского и женского пола в группе пациентов с циррозом печени было достаточно близким и приблизительно соответствовало таковому в популяции. Во всяком случае, результат показывает, что при дальнейшем сравнении групп нужно учитывать распределение по полу.

Сравнение трех групп по возрасту также выявило статистически значимую разницу ($p = 1,055 \cdot 10^{-6}$, тест Краскела—Уоллиса). В табл. 2 приведены оценки p для попарных сравнений между группами, из которых следует, что пациенты с циррозом печени были значимо старше ($50,1 \pm 9,8$ года) пациентов с хроническим вирусным гепатитом ($42,1 \pm 13,2$ года) и здоровых лиц ($43,2 \pm 13,4$ года). Значимой разницы в возрасте между двумя последними группами не наблюдалось. Значимость связи статуса заболевания с возрастом была также выявлена в тренд-тесте ($p = 0,010$, тест Джонкхиера—Терпстра). Эти результаты, вероятно, указывают на то, что прогрессирование вирусного гепатита в цирроз печени растянуто во времени; в данном исследовании этот срок составлял примерно 8 лет.

Ввиду выявленных различий в распределении членов групп по полу и возрасту мы также оценивали влияние этих двух параметров на статус заболевания с помощью условной логистической регрессии (табл. 3). Расчеты показывают, что мужской пол и старший возраст были независимо связаны с шансом развития цирроза печени вирусной этиологии: статистически значимые различия были обнаружены при сравнении как с группой контроля, так и с группой пациентов с хроническим вирусным гепатитом В/С. В то же время

Таблица 2

Сравнительная характеристика распределения трех групп по полу и возрасту (одномерный анализ)

Группа	Хронический вирусный гепатит В/С	Контроль
Сравнение распределения по полу: OR (95% ДИ), p^*		
Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии	1,561 (0,998—2,443), 0,152	2,080 (1,339—3,232), 0,003
Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С		1,332 (0,993—1,787), 0,167
Сравнение распределения по возрасту: p^{**}		
Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии	$1,544 \cdot 10^{-8}$	$7,627 \cdot 10^{-7}$
Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С		0,533

Примечание. * — значения p приведены с учетом поправки Бонферрони ($p = p_{\text{одномерное}} \cdot 3$); ** — значения p оценены с помощью теста Бонферрони—Данна ($p = 1 - (1 - p_{\text{одномерное}})^3$) [25].

связь пола и возраста с шансом развития заболевания хроническим вирусным гепатитом не выявлена при сравнении с контрольной группой. В целом данные многомерного регрессионного анализа хорошо соответствуют результатам одномерного и указывают на необходимость учета распределения по полу и возрасту при сравнении групп.

Ассоциативный генетический анализ связи полиморфизма гена IL17A со статусом заболевания. Результаты генетического анализа были получены с помощью технологии TaqMan в режиме реального времени.

Как показано в табл. 4, в зависимости от изучаемого полиморфизма количество генотипированных образцов составило 94—99 (из 100) в группе пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, 326—334 (из 341) в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом и 412—414 (из 421) в контрольной группе. Соответ-

ствующие частоты отклика в этих группах составили 0,940—0,990, 0,956—0,979 и 0,979—0,983

Результаты ассоциативного генетического анализа, выполненного в мультипликативной модели наследования с учетом половозрастных характеристик каждой из групп, представлены в табл. 5. Обращает на себя внимание тот факт, что частоты минорных аллелей были очень близки в группах пациентов и контрольной группе, составляя около 0,4 и около 0,3 соответственно для rs8193036 и rs2275913. Отклонение от равновесия Харди—Вайнберга не было выявлено ни в одной группе ($p > 0,2$), что указывает на отсутствие явных технических изъянов в результатах генотипирования.

При рассмотрении эффектов rs8193036 и rs2275913, скорректированных по полу и возрасту, было обнаружено, что ни один из ассоциативных сигналов значительно не отличался от значения 1 и не был статистически значимым ($p > 0,4$ для любого сравнения) как при сравнении групп пациентов с циррозом печени или хроническим гепатитом с контролем, так и при сравнении двух групп пациентов между собой. Гетерогенности в размере эффектов (OR) также выявлено не было. Сходные результаты получены для доминантной, кодоминантной и рецессивной моделей наследования, в тренд-тесте Кохрана—Армитажа, в котором влияние половозрастных характеристик не учитывалось, а также при анализе гаплотипов (данные не приводятся). Оценка достигнутой статистической мощности находилась в пределах 10—13% для различных полиморфизмов и групп сравнения, что скорее всего связано с малым эффектом изучаемых полиморфизмов.

Еще одной из причин согласованного отсутствия (или наличия) ассоциативной связи изучаемых полиморфизмов с заболеванием может быть их неравновесное сцепление. В этом случае эффект одного полиморфизма предсказывает эффект другого. Однако оценка количественных показателей выявила показала, что rs8193036 и rs2275913 не являются неравновесно сцепленными ($D' = 0,280$ и $r^2 = 0,054$). Этот результат был несколько неожиданным, поскольку изучаемые полиморфизмы находятся на линейной дистанции всего 540 нуклеотидов. С другой стороны, отсутствие неравновесного сцепления

Таблица 3

Многомерный логистический регрессионный анализ влияния пола и возраста на статус заболевания (парные сравнения)

Группа	Хронический вирусный гепатит В/С, OR (95% ДИ), p	Контроль, OR (95% ДИ), p
Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии:		
пол (м—ж)	1,786 (1,115—2,857), 0,016	2,381 (1,506—3,774), $2,101 \cdot 10^{-4}$
возраст	1,054 (1,034—1,074), $6,608 \cdot 10^{-8}$	1,047 (1,028—1,066), $p = 8,387 \cdot 10^{-7}$
Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С:		
пол (м—ж)		1,319 (0,982—1,770), 0,065
возраст		0,994 (0,984—1,005), 0,296

Таблица 4

Количество генотипированных образцов в изучаемых группах, частота отклика указана в скобках

Полиморфизм	Идентификатор теста	Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии ($n = 100$)	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С ($n = 341$)	Контрольная группа (здоровые лица) ($n = 421$)
rs8193036	C_1799585_10	99 (0,990)	334 (0,979)	414 (0,983)
rs2275913	C_15879983_10	94 (0,940)	326 (0,956)	412 (0,979)

Примечание. В скобках указана частота отклика.

Таблица 5

Ассоциативный генетический анализ полиморфизма гена *IL17A* в группах пациентов с циррозом печени вирусной этиологии и хроническим вирусным гепатитом В/С с учетом половозрастных характеристик

Показатель	rs8193036 T/C*	rs2275913 G/A*
Генотип в контрольной группе:	<i>n</i> = 414	<i>n</i> = 412
11	135	182
12	203	180
22	76	50
ЧМА	0,429	0,340
PXB	0,984	0,594
Генотип в группе пациентов с циррозом печени:	<i>n</i> = 99	<i>n</i> = 94
11	33	46
12	53	37
33	13	11
ЧМА	0,399	0,314
PXB	0,247	0,404
Ассоциативный сигнал, OR (95% ДИ), <i>p</i>	0,909 (0,651—1,270), 0,576	0,911 (0,643—1,290), 0,598
Статистическая мощность, %**	11,5	10,6
Генотип в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом В/С:	<i>n</i> = 334	<i>n</i> = 326
11	119	148
12	156	146
33	59	32
ЧМА	0,410	0,322
PXB	0,526	0,645
Ассоциативный сигнал, OR (95% ДИ), <i>p</i>	0,923 (0,751—1,135), 0,450	0,933 (0,749—1,162), 0,535
Статистическая мощность, %	13,3	11,4
Неоднородность OR, <i>p</i> ***	0,815	0,866
Сравнение двух групп пациентов		
Ассоциативный сигнал, OR (95% ДИ), <i>p</i>	1,003 (0,716—1,405), 0,987	0,948 (0,656—1,372), 0,779
Неоднородность OR, <i>p</i> #	0,967	

Примечание. * — звездочкой помечен рисковый аллель; ЧМА — частота минорного аллеля; PXB — отклонение от равновесия Харди—Вайнберга, значение *p* согласно тесту χ^2 ; ** — post hoc оценка статистической мощности; *** — неоднородность OR для групп пациентов с циррозом печени и хроническим вирусным гепатитом при сравнении их с контрольной группой по каждому полиморфизму, тест Бреслоу—Дэя; # — неоднородность OR между rs8193036 и rs2275913 при сравнении двух групп пациентов между собой, тест Бреслоу—Дэя.

между rs8193036 и rs2275913 указывает на то, что их ассоциативная связь с заболеваниями изучалась в целом независимо, и, следовательно, полученные результаты по каждому полиморфизму взаимно подтверждают друг друга.

Обсуждение

Настоящая работа является первым исследованием потенциального влияния полиморфизмов rs8193036 и rs2275913 в промоторе гена *IL17A* на предрасположенность к заболеваниям печени вирусной этиологии в казахской популяции. Можно было предположить, что, локализуясь в сайтах связывания транскрипционных факторов, играющих важную роль в дифференцировке и транскрипционной активности Th-клеток, rs8193036[T/C] и rs2275913[G/A] участвуют в регуляции уровня экспрессии гена *IL17A*, продукт которого вовлечен в патогенетический механизм развития хронических воспалительных заболеваний [11, 12]. В связи с этим изучение возможной связи rs8193036 и rs2275913 с хроническими заболеваниями печени вирусной природы представляло определенный интерес и являлось обоснованным.

Анализ данных для rs8193036 показал, что аллель T встречался чаще как у больных циррозом печени вирусной этиологии или хроническим вирусным гепатитом, так и у лиц контрольной группы по сравнению с аллелем C, частота которого составляла около 0,4 (интервал 0,399—0,429). Заметим, что, согласно данным проекта «1000 Genomes» (<http://www.1000genomes.org/>), глобальная частота встречаемости аллеля C равна 0,380; в восточноазиатских популяциях средняя частота составляет 0,695 (0,596—0,776), в европейских — 0,258 (0,206—0,394). Следовательно, частота аллеля C rs8193036 в казахской популяции близка к глобальной и является промежуточной между таковыми в восточноазиатских и европейских этносах.

В rs2275913 аллель A встречался реже, чем аллель G, во всех трех группах с частотой около 0,3 (0,314—0,340). По данным «1000 Genomes», глобальная частота аллеля A равна 0,293; средняя частота в восточноазиатских популяциях — 0,493 (0,438—0,554), в европейских — 0,380 (0,341—0,429). Как и в случае предыдущего полиморфизма, в казахской популяции частота аллеля A rs2275913 была близка к глобальной, хотя и оказалась несколько ниже, чем в восточноазиатских и европейских популяциях.

Таким образом, частоты минорных аллелей двух изученных однонуклеотидных полиморфизмов в казахской популяции являются в целом промежуточными между восточноазиатскими и европейскими, что, вероятно, отчасти связано с историко-географическими и этническими особенностями Республики Казахстан. Информация, полученная в ходе данной работы, является полезной и важной для планирования будущих исследований. Она указывает на то, что в частности для ассоциативных генетических исследований групп этнических казахов необходимо учитывать опубликованные данные для популяций как азиатского, так и европейского происхождения, не ориентируясь ни на одну из них исключительно.

Ассоциативный анализ данных генотипирования rs8193036 и rs2275913, проведенный для различных моделей наследования и с помощью различных методик статистических расчетов, не выявил значимой связи полиморфизма с предрасположенностью ни к хроническому гепатиту В/С, ни к вероятности его прогрессирования в цирроз печени. Частоты рискованных аллелей в группах пациентов и группе контроля оказались очень близки между собой, и соответственно вычисленные OR оказались близки к значению 1, не отличаясь от него достоверно.

Наиболее вероятной причиной отсутствия статисти-

ческой значимости результатов анализа является малая выраженность эффектов изученных полиморфизмов. По нашим оценкам, например для rs8193036, номинальная значимость ассоциаций ($p < 0,05$) могла бы быть достигнута при имеющемся объеме выборок при значении $OR \geq 1,65$ (или $\leq 0,60$) при сравнении группы пациентов с циррозом печени с контролем и при $OR \geq 1,34$ (или $\leq 0,75$) для сравнения контроля с группой пациентов с хроническим гепатитом.

Ретроспективно (post hoc) оцененная достигнутая статистическая мощность в нашем исследовании составила всего 10—13%, что существенно отличается от желательной минимальной 80%. Очевидно, для выявления значимых эффектов при полученных значениях OR понадобились бы намного большие выборки. Например, для rs8193036 наиболее «сильный» эффект ($OR = 0,909$) был выявлен при сравнении с контролем группы пациентов с циррозом печени. При статистической мощности исследования 80% каждая из выборок должна была бы включать не менее 5724 человек для достижения порога значимости при обнаруженном эффекте и частоте минорного аллеля.

В настоящее время доступна единственная работа, в которой непосредственно изучалась связь rs8193036 и rs2275913 с вирусным гепатитом [8]. Исследование проводилось в китайской популяции, и выборки состояли из 395 пациентов с гепатитом В и 174 здоровых лиц, что несколько меньше, но вполне сравнимо с нашими группами. В этой работе ассоциации с заболеванием не были выявлены ($p = 0,714$ и $p = 0,907$ соответственно для rs8193036 и rs2275913), и наши результаты хорошо согласуются с этими данными. Во второй работе, опубликованной авторами из Китая, ассоциация полиморфизма rs8193036 с вирусологическим ответом на различные виды лечения больных гепатитом С также не была установлена [22], что подтверждает выводы предыдущего опубликованного [8] и настоящего исследований.

В заключение отметим, что два изученных в нашей работе полиморфизма не были неравномерно сцеплены между собой, и, следовательно, результат, полученный для одного из них, не предопределял результат для другого. Поскольку ни для rs8193036, ни для rs2275913 ассоциация с хроническим циррозом печени вирусной этиологии и/или хроническим гепатитом В/С не была установлена, можно с большой степенью уверенности утверждать, что эти полиморфизмы не являются генетическими детерминантами предрасположенности к указанным заболеваниям в казахской популяции. Поиск других генетических вариантов, вероятно, может оказаться более успешным, и имеющаяся в нашем распоряжении коллекция биологических материалов в совокупности с подробной демографической и клинической информацией может служить основой для будущих исследований.

Благодарность

Выражаем глубокую признательность Институту изучения заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, университета г. Нагасаки, Япония (Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University), за методологическую помощь, реактивы и оборудование, предоставленные для данного исследования.

Финансирование. Работа выполнена с финансовой поддержкой Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант № 0115РК01852.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 7—10, 13—25 см. REFERENCES)

1. Шайзадина Ф.М., Бейсекова М.М., Кутышева А.Т., Абуова Г.Т., Мендибай С.Т., Кудайбердиева С.М. Эпидемиологическая ситуация вирусных гепатитов в небольшом городе центрального Казахстана. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; (8-3): 88—9.
2. Масабаяева М.Р., Аукунов Н.Е., Копашева С.Ю., Баркибаева Н.Р., Смайл Е.М., Хамитова М.О. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов В и С (Обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2014; (1): 11—4.
3. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. *Российский медицинский журнал*. 2003; 11(5): 291—6.
4. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2(4): 687—98.
5. Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М., Краснова Т.Н., Некрасова Т.П., Мухин П.А. и др. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 17(2): 50—6.
6. Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8(2): 3—15.
7. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10(4): 93-9.

REFERENCES

1. Shayzadina F.M., Beysekova M.M., Kutysheva A.T., Abuova G.T., Mendibay S.T., Kudayberdieva S.M. Epidemiological situation of viral hepatitis in the small city of the central Kazakhstan. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; (8-3): 88—9. (in Russian)
2. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012; 2012: 421673.
3. Masabaeva M.R., Aukenov N.E., Kopasheva S.Yu., Barkibaeva N.R., Smail E.M., Khamitova M.O. Molecular genetic mechanisms of developing complications of chronic viral hepatitis B and C (Literature review). *Nauka i zdravookhranenie*. 2014; (1): 11—4. (in Russian)
4. Yakovenko E.P., Grigor'ev P.Ya. Chronic diseases of liver: diagnostics and treatment. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 11(5): 291—6. (in Russian)
5. Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Totolyan A.A. Role of polymorphism gene cytokines at viral hepatitis C. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 2(4): 687—8. (in Russian)
6. Samokhodskaya L.M., Ignatova T.M., Abdullaev S.M., Krasnova T.N., Nekrasova T.P., Mukhin P.A. et al. Predictive value of combination allelic options in gene cytokines and hemochromatosis at patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 17(2): 50—6. (in Russian)
7. Nordang G.B., Viken M.K., Hollis-Moffatt J.E., Merriman T.R., Forre O.T., Helgetveit K. et al. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(4): 367—70.
8. Li N., Zhu Q., Li Z., Han Q., Zhang G., Chen J. et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Mol. Carcinog*. 2014; 53(6): 447—57.
9. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441(7090): 235—8.
10. Omrane I., Marrakchi R., Baroudi O., Mezlini A., Ayari H., Medimegh I. et al. Significant association between interleukin-17A polymorphism and colorectal cancer. *Tumor Biol*. 2014; 35(7): 6627—32.
11. Ketlinskiy S.A. Th17 — a new line of differentiation of T-helpers: a review of data. *Tsitokiny i vospalenie*. 2009; 8(2): 3—15. (in Russian)
12. Kologrivova I.V., Kologrivova E.N., Suslova T.E. Molecular aspects of functioning T-helper of the 17th type. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 10(4): 93—9. (in Russian)
13. Zenewicz L.A., Yancopoulos G.D., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Karow M., Flavell R.A. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*. 2007; 27(4): 647—59.

14. Zhang J.Y., Zhang Z., Lin F., Zou Z.S., Xu R.N., Jin L. et al. Interleukin-17 — producing CD4⁺ T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51(1): 81-91.
15. Hu X., Ma S., Huang X., Jiang X., Zhu X., Gao H. et al. Interleukin-21 is upregulated in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure and associated with severity of liver disease. *J. Viral Hepat.* 2011; 18(7): 458—67.
16. Zhai S., Zhang L., Dang S., Yu Y., Zhao Z., Zhao W. et al. The ratio of Th-17 to Treg cells is associated with survival of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Viral Immunol.* 2011; 24(4): 303—10.
17. Wang X., Sun R., Wei H., Tian Z. High-mobility group box 1 (HMGB1) -toll-like receptor (TLR) 4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of $\gamma\delta$ T cells with macrophages. *Hepatology*. 2013; 57(1): 373—84.
18. Meng F., Wang K., Aoyama T., Grivennikov S.I., Paik Y., Scholten D. et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2012; 143(3): 765—76.
19. Wang C., Collins M., Kuchroo V.K. Effector T cell differentiation: are master regulators of effector T cells still the masters? *Curr. Opin. Immunol.* 2015; 37: 6—10.
20. Ye C.J., Feng T., Kwon H.K., Raj T., Wilson M.T., Asinovski N. et al. Intersection of population variation and autoimmunity genetics in human T cell activation. *Science*. 2014; 345(6202): 1254665.
21. Moisan J., Grenningloh R., Bettelli E., Oukka M., Ho I.C. Ets-1 is a negative regulator of Th17 differentiation. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2825—35.
22. Nan Y.M., Zhang Y.G., Zheng H.W., An C.M., Li Y.S., Zhang Y. et al. Individualized treatment strategies and predictors of virological response for chronic hepatitis C: a multicenter prospective study from China. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(9): 14871—84.
23. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2011; 8(1): 1.
24. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods*. 2009; 41(4): 1149—60.
25. Dunn O.J. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics*. 1964; 6(3): 241—52.

Поступила 25.02.16

Принята в печать 29.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.98:578.825.11]-078.33-073.537:618.39

Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Белитченко Н.В., Сосунова О.А.

ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЕРТВОРОЖДЕННЫХ

Патологоанатомическое бюро Комитета здравоохранения Ленинградской области, 197110, г. Санкт Петербург

Врожденная герпетическая инфекция относится к разряду актуальных проблем перинатальной медицины. Патологоанатомическая диагностика этой инфекции неэффективна при рутинном методе аутопсийного исследования без использования вирусологических исследований. Цель исследования — определить значение метода флуоресцирующих антител в диагностике врожденной герпетической инфекции мертворожденных. В 96 случаях мертворождения проведено иммунофлуоресцентное определение вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2) и цитомегаловирусов (ЦМВ) в плаценте и внутренних органах (головной мозг, сердце, легкие, печень). Полученные данные сопоставлены с результатами расширенного гистологического исследования сердца, включая его ритмогенные центры. Герпетические вирусы обнаружены в 51 (53,1%) наблюдении, среди них ВПГ-1 — в 16 (16,7%), ВПГ-2 — в 19 (19,7%), ЦМВ — в 16 (16,7%). У 34 (35,8%) мертворожденных выявлены патоморфологические признаки герпетического атриального миокардита, которые были расценены в качестве причины смерти. Использование метода флуоресцирующих антител в аутопсийной практике является эффективным способом диагностики внутриутробной инфекции, обусловленной ВПГ и ЦМВ.

Ключевые слова: мертворожденный; метод флуоресцирующих антител; врожденная герпетическая инфекция.

Для цитирования: Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Белитченко Н.В., Сосунова О.А. Иммунофлуоресцентная диагностика герпесвирусной инфекции у мертворожденных. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(5): 219-221.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-5-219-221

Glukhovets B.I., Glukhovets N.G., Belitchenko N.V., Sosunova O.A.

IMMUNOFLUORESCENCE DIAGNOSIS OF THE HERPESVIRUS STILLBORN INFECTION

Pathological Anatomy Bureau, Committee of Health of the Leningrad Region, St. Petersburg, 197110, Russian Federation

Congenital herpes infection belongs to the category of actual problems of Perinatal Medicine. Pathological diagnosis of this disease is not effective in the routine method of autopsy studies without virological research. Objective. Determination of the value of the fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital herpes infection of the stillborn is a promising approach to medical diagnosis. Subjects and methods. In 96 cases of stillbirth immunofluorescent identification of herpes simplex virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in the placenta and internal organs (brain, heart, lungs, and liver) was implemented. The findings were compared with the results of a complete histological examination of the heart, including its rhythmogenic centers. Results. The herpes viruses were found in 51 observations (53.1%). Among them, HSV-1 were found in 16 observations (16.7%), HSV-2, in 19 (19.7%), CMV, in 16 (16.7%). In 34 stillbirths (35.8%) the pathological signs of herpetic atrial

Для корреспонденции: Глуховец Борис Ильич, д-р мед. наук, Патологоанатомическое бюро Комитета здравоохранения Ленинградской области, 197110, г. Санкт Петербург. E-mail: 2307165@yandex.ru