

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Чуликова А.Н.¹, Попова Т.В.², Киселева В.А.²

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА 6А И 6В В УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МАЗКАХ

¹АО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск, Россия;

²ГОУВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГТТУ»), 142611, г. Орехово-Зуево, Россия

Повсеместное распространение вируса герпеса 6 типа в человеческой популяции, а также, развитие диагностических методов, новые разработки тест-систем, интерес среди исследователей и инфекционистов предоставляют возможности для дальнейшего изучения этого микроорганизма, и в том числе, выявления дифференцированных типов ВГЧ 6А и ВГЧ 6В. В зарубежной и отечественной научной литературе большое количество статей посвящено недифференцированному ВГЧ 6, в то время как выявление по отдельности ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в клинических образцах плазмы, сыворотки крови и слюны описано в небольшом количестве работ. Имеющиеся различия между ВГЧ 6А и ВГЧ 6В дают представление о необходимости дальнейших исследований для понимания механизмов патогенеза заболеваний, вызванных этими микроорганизмами. В данной работе представлены результаты ПЦР диагностики ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в урогенитальных мазках и проанализирована литература о распространенности этих вирусов при заболеваниях репродуктивных органов.

Ключевые слова: ПЦР; вирус герпеса 6А; вирус герпеса 6В; дифференциальная диагностика; герпесвирусные инфекции; коинфекция

Для цитирования: Чуликова А.Н., Попова Т.В., Киселева В.А. Исследование распространенности вирусов герпеса 6А и 6В в урогенитальных мазках. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29 (2):94-96.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-94-96>

Для корреспонденции: Чуликова Анна Николаевна, микробиолог отдела НПО ПЦР АО «ЭКОлаб», 142530, Московская область, г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1А; e-mail: leto84@bk.ru

Финансирование. Исследование финансировалось АО "ЭКОлаб".

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.05.2024
Принята к печати 30.05.2024
Опубликовано 15.06.2024

Chulikova A.N.¹, Popova T.V.², Kiseleva V.A.²

RESEARCH OF HERPES VIRUSES 6A AND 6B PREVALENCE IN UROGENITAL SWABS

¹JSC «EKOLab», 142530, Elektrogorsk, Russia;

²Federal budgetary institution of Science «State Scientific Centre of Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (FSBI "SSC PMB" of Rospotrebnadzor), 142279, Serpukhov, Obolensk, Russia

The ubiquity of herpes virus type 6 in the human population, as well as the development of diagnostic methods, new developments of test systems, interest among researchers and infectious disease specialists provide opportunities for further study of this microorganism, including the identification of differentiated types of HHV 6A and HHV 6B. In foreign and domestic scientific literature, a large number of articles are devoted to undifferentiated HHV 6, while the detection of HHV 6A and HHV 6B separately in clinical samples of plasma, blood serum and saliva is described in a small number of works. The differences between HHV 6A and HHV 6B suggest the need for further studies to understand the mechanisms of disease pathogenesis caused by these microorganisms. This paper presents the results of PCR diagnosis of HHV 6A and HHV 6B in urogenital swabs and analyzes the literature on the prevalence of these viruses in diseases of reproductive organs.

Key words: PCR; herpes virus 6A; herpes virus 6B; differential diagnosis; herpesvirus infections; coinfection

For citation: Chulikova A.N., Popova T.V., Kiseleva V.A. Research of herpes viruses 6A and 6B prevalence in urogenital swabs. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29 (2): 94-96 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-94-96>

For correspondence: Anna N. Chulikova, microbiologist of the department of NPO PCR of JSC "EKOLab", 142530, Moscow region, Elektrogorsk, St. Budyonnogo, 1A; e-mail: leto84@bk.ru

Acknowledgment. The study was funded by EKOLab JSC.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Information about authors:

Chulikova A.N., <https://orcid.org/0009-0009-1587-6842>;
Popova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-0426-3126>;
Kiseleva V.A., <https://orcid.org/0000-0003-3565-1981>.

Received 18.05.2024
Accepted 30.05.2024
Published 15.06.2024

Введение. Human betaherpesvirus 6A (вирус герпеса человека ВГЧ 6А) и Human betaherpesvirus 6B (вирус герпеса человека ВГЧ 6В) относятся к роду Roseolovirus, субсемейству Betaherpesvirinae, семейству Herpesviridae, отряду Herpesvirales. В 2012 году Международным комитетом по таксономии вирусов определен ВГЧ 6А и ВГЧ 6В как разные виды, заменив ВГЧ 6 [1]. Идентичность генетической последовательности этих видов около 90 %, но, несмотря на это, имеются существенные различия в ключевых кодирующих областях, которые достигают 30 % [2]. Также, есть различия в распределении в тканях человека. Оба вида обнаруживаются в лимфатических узлах, в слюнных железах, клетках почек, мозга. Способны инфицировать эндотелиоциты, эпителиоциты, гепатоциты, олигодендроциты, фибробласты, стволовые клетки. Однако ВГЧ 6В доминирует в мононуклеарных клетках периферической крови. ВГЧ 6А реплицируется активно в астроцитах и оказывает цитопатическое действие, при этом ВГЧ 6В находится в астроцитах в неактивном состоянии, но сохраняется в олигодендроцитах [3,4]. ДНК и мРНК ВГЧ 6А чаще обнаруживаются при рассеянном склерозе, тиреоидите Хашимото и синцитиально-гигантоклеточном гепатите у пациентов с трансплантацией печени. А ВГЧ 6В ассоциируют с внезапной экзантемой, височной энцефалитом, энцефалитом. Считается, что первичная инфекция ВГЧ 6В приобретается раньше, чем ВГЧ 6А, у детей до 2 лет и проявляется внезапной экзантемой (розеолой). Первичная инфекция ВГЧ 6А протекает бессимптомно. После инфицирования ВГЧ 6А и ВГЧ 6В устанавливают пожизненную латентность в моноцитах, Т-клетках и клетках-предшественниках костного мозга. Преимущественно эти виды герпесвирусов устанавливают латентность путем интеграции в теломеры хозяина. Хромосомная интеграция в клетки зародышевой линии может приводить к наследованию ВГЧ 6А и ВГЧ 6В [5].

Иммуносупрессивные и стрессовые состояния могут реактивировать репликацию ВГЧ 6А и ВГЧ 6В, вызывая развитие заболеваний [6]. Также, накоплены научные данные о влиянии коинфекции ВГЧ 6 и других инфекционных агентов на исход заболевания. Так, в одном исследовании описывается сильная корреляция между инфекцией ВГЧ 6 и Chlamydia trachomatis [7]. А недавние исследования показали, что ВГЧ 6А вероятно является причиной необъяснимого первичного бесплодия. ВГЧ 6А и ВГЧ 6В могут влиять на развитие преэклампсии и трансплацентарной инфекции новорожденного [8]. Существуют предположения о роли ВГЧ 6 в появлении абактериального хронического простатита [9]. Все это указывает на способность ВГЧ 6А и ВГЧ 6В инфицировать клетки репродуктивных органов и тканей [10,11].

Для проведения данного исследования были взяты урогенитальные мазки у пациентов с подозрением на инфекцию вирусом герпеса типа 6А и 6В. Мазки были обработаны с использованием специальной тест-системы, которая позволяет дифференцировать ДНК этих видов герпеса в клиническом материале. ПЦР-диагностика показала наличие вирусов герпеса типа 6А и 6В в урогенитальных мазках у части исследуемых пациентов.

Исследования в области диагностики вирусов герпеса являются важными для современной медицины, поскольку позволяют своевременно выявлять инфекции и принимать необходимые меры по их лечению. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать разработке более эффективных методов диагностики и лечения инфекций вирусами герпеса.

Цель. Исследовать выявление ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в урогенитальных мазках и проанализировать научную литературу о распространенности этих вирусов при заболеваниях репродуктивных органов.

Материалы и оборудование. Исследование проводилось в лаборатории, оснащенной современными амплификаторами, станциями для выделения нуклеиновых кислот и другими необходимыми материалами. Компанией «Инвитро» были предоставлены 125 образцов урогенитальных мазков, полученных от пациентов московского региона. В связи с соблюдением компанией «Инвитро» политики конфиденциальности, все образцы не идентифицированы, и, к сожалению, нет возможности распределить их по половым, возрастным и другим категориям. В качестве тест-системы использовался набор для качественного определения ВГЧ 6А и ВГЧ 6В методом ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени, разработанный в научно-производственном отделе ПЦР АО «ЭКОлаб». Для создания данной тест-системы применялось следующее оборудование и материалы:

Олигонуклеотиды («ДНК-Синтез», Россия);

Набор для выделения («МагнитЭК ДНК/РНК» АО «ЭКОлаб», Россия);

2x ПЦР буфер (0,5 М Tris Cl, pH 8,6 0,05 М KCl, 15 mM MgCl₂, 1 % Tween 20);

Амплификатор QuantStudio 5, Thermo FS.

Специфичность подобранных праймеров подтверждена с помощью международной базы нуклеотидных последовательностей BLAST [12]. На момент написания статьи указанная тест-система находилась на этапе регистрации.

Из всех предоставленных образцов урогенитальных мазков были выделены ДНК вирусов с помощью набора реагентов «МагнитЭК ДНК/РНК» и затем проведена амплификация на приборе QuantStudio 5. Также, были проанализированы имеющиеся данные о распространенности ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в урогенитальных мазках, описанные в научных работах на платформе Pubmed [13].

Обсуждение и результаты. В данном исследовании из 125 образцов урогенитальных мазков в 4 были выявлены ДНК ВГЧ 6В, что составляет 3,2 %. ДНК ВГЧ 6А не выявлены. Полученные данные подтверждают результаты одного из ранее проведенных исследований, в котором у 2,0 % беременных и 3,7 % небеременных женщин в половых путях определялся ВГЧ 6. При этом среди выявленных ДНК 29 % относились к ВГЧ 6А [14]. Отсутствие уточненных данных о полученных урогенитальных мазках (принадлежность полу, возраст, наличие патологий урогенитального тракта, состояние беременности), а также, маленькая выборка, не дают представлений о распространенности ВГЧ 6А и ВГЧ 6В. Это исследование лишь косвенно указывает на роль вируса

герпеса 6А и 6В в развитии и исходах заболеваний репродуктивных органов.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности использования данной тест-системы для дифференцированного определения вирусов герпеса типа 6А и 6В. Это позволяет точно диагностировать инфекцию и назначить соответствующее лечение. Благодаря такому подходу возможно предотвратить развитие осложнений и улучшить прогноз заболевания у пациентов.

Заключение. Обнаружение ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в урогенитальных мазках и недостаточное количество в научной литературе убедительных данных о значении этих вирусов в заболеваниях репродуктивных органов указывает на необходимость дальнейших масштабных исследований распространенности ВГЧ 6А и ВГЧ 6В и распределения по различным группам.

Дополнительные исследования могут помочь лучше понять роль ВГЧ 6А и ВГЧ 6В в возникновении заболеваний репродуктивной системы у женщин и мужчин. Определение распространенности этих вирусов среди различных возрастных групп, социодемографических категорий и уровней риска позволит выявить потенциальные факторы риска и способствовать разработке эффективных стратегий профилактики и контроля.

Кроме того, проведение масштабных исследований может способствовать изучению особенностей вирусной нагрузки ВГЧ 6А и ВГЧ 6В, их генетических вариантов и возможных взаимодействий с другими патогенами. Полученные данные могут быть полезны для разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, обусловленных данными вирусами.

Наконец, расширение научных исследований на данную тему может способствовать обновлению клинических рекомендаций по диагностике и лечению инфекций, вызванных ВГЧ 6А и ВГЧ 6В. Результаты исследований могут быть важным вкладом в развитие медицинской науки и практики, а также помочь улучшить качество жизни пациентов, страдающих от данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 4, 7-8, 10-14 см.
REFERENCES)

1. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево. Редакционно-издательский отдел ГГТУ, 2020. ISBN 978-5-87471-360-7, 978-5-87471-360-4
3. Орлова С.В., Стома И.О., Шмелева Н.П., Сивец Н.В. Современное состояние проблемы герпесвирусных инфекций 6-го и 7-го типов с разными клиническими формами, возможности лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021; 10; 2: 78-86. doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-78-86

5. Кладовая С.Н., Медвецкий Г. Латентность, интеграция и реактивация вируса герпеса человека-6. *Вируссы.* 2017; 9(7): 194. doi.org/10.3390/v9070194
6. Жигалева О.Н., Марданлы С.Г., Усачева А.Н. Роль ПЦР в исследованиях взаимосвязи вируса герпеса 6 типа и развития заболеваний. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2023; 3: 4-7. doi.org/10.51620/2687-1521-2023-3-15-4-7.
9. Ковалык В.П., Юрлов К.И., Гомберг М.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В., Куц А.А. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение. *РМЖ.* 2021; 6: 53-55.

REFERENCES

1. Mardanly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnosis, epidemiology and prevention. Redaktsionno-izdatel'skiy otdel GGTU, 2020. ISBN 978-5-87471-360-7, 978-5-87471-360-4
2. Bahramian E, Furr M, Wu JT and Ceballos RM (2022) Differential Impacts of HHV-6A versus HHV-6B Infection in Differentiated Human Neural Stem Cells. *Front. Immunol.* 2022; 13: 847106. doi: 10.3389/fimmu.2022.847106
3. Orlova S.V., Stoma I.O., Shmeleva N.P., Sivets N.V. Current state of the problem of herpesvirus infections types 6 and 7 with different clinical forms, treatment options. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 10; 2: 78-86. doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-78-86
4. Dharam Ablashi, Henri Agut, Roberto Alvarez-Lafuente, Duncan A. Clark, Stephen Dewhurst, Dario DiLuca [et. al.]. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of Virology.* 2014; 159(5): 863-870. doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5
5. Kladovaya S.N., Medvetsky G. Latency, integration and reactivation of human herpes virus-6. *Virussy.* 2017; 9(7): 194. doi.org/10.3390/v9070194
6. Zhigaleva O.N., Mardanly S.G., Usacheva A.N. The role of PCR in studies of the relationship between herpes virus type 6 and the development of diseases. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya.* 2023; 3: 4-7. doi.org/10.51620/2687-1521-2023-3-15-4-7.
7. Bhupesh K. Prusty, Christine Siegl, Petra Hauck, Johannes Hain, Suvi J. Korhonen, Eija Hiltunen-Back [et. al.] Chlamydia trachomatis Infection Induces Replication of Latent HHV-6. *PLOS ONE.* 2013; 8(4): E61400. doi.org/10.1371/journal.pone.0061400
8. Komaroff AL, Rizzo R and Ecker JL. Human Herpesviruses 6A and 6B in Reproductive Diseases. *Front. Immunol.* 2021; 12: 648945. doi: 10.3389/fimmu.2021.648945
9. Kovalyk V.P., Yurlov K.I., Gomberg M.A., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V., Kushch A.A. Association of human herpes virus type 6 with chronic pelvic pain syndrome: clinical observation. *RMZh.* 2021; 6:53-55.
10. Danh Tran-Thanh, Anita Koushik, Diane Provencher, Pierre Drouin, Josée Dubuc-Lissoir, Philippe Gauthier [et. al.] Detection of human herpes virus type 6 DNA in precancerous lesions of the uterine cervix. *Journal of Medical Virology.* 2002; 68(4): 606-610. doi.org/10.1002/jmv.10229
11. Chen M, Wang H., Woodworth C.D., Lusso P., Berneman Z., Kingma D. [et. al.] Detection of human herpesvirus 6 and human papillomavirus 16 in cervical carcinoma. *The American Journal of Pathology.* 1994; 145(6): 1509-1516.
11. BLAST: Basic Local Alignment Search Tool (nih.gov)
12. PubMed (nih.gov)
13. Jacques Baillargeon, Jeanna Piper, Charles T Leach. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *Journal of Clinical Virology.* 2000; 16; 3: 149-157 doi.org/10.1016/s1386-6532(99)00086-4