

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ 1,2 ТИПА И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

Хараева З.Ф., Сижажева О.А.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им.Х.М.Бербекова», г.Нальчик

THE FEATURES OF APOPTIC ACTIVITY OF PATIENTS WITH HERPES INFECTIONS (1, 2 TYPES) AND PAPILLOMAVIRUS INFECTION WITH HIGH ONCOGENIC RISK

Kharaeva Z.F., Sihazheva O.A.

Kabardino-Balkarian State University Berbekov's named, Nalchik

В современной медицине особую значимость имеет факт обнаружения роли интегративных вирусов, вызывающих хронические инфекции (герпетическая и папилломавирусная инфекции) в онкогенезе. Наиболее существенная роль в его развитии отводится вирусу папилломы человека (HPV, ВПЧ) 16 и 18 серотипов, являющихся вероятной причиной возникновения рака шейки матки в 41% и 16% случаев соответственно, к высокоонкогенным серотипам относятся также ВПЧ 18, 31, 35, 58 серотипы [1,2]. Вирусы способны оказывать иммуносупрессивное действие, направленность которого может быть связана как с клеточным иммунитетом, так и с нарушением синтеза цитокинов и снижением апоптической активности зараженных клеток [3,4]. Особенно актуальной является проблема развития процесса вирогения в случае таких хронических вирусных инфекций как вирусные гепатиты В, С, папилломавирусные, герпетические инфекции, когда, несмотря на отсутствие активной репликации вируса, клетки макроорганизма «заражены» геномом вируса [2]. Перспективной задачей современной иммунологии является поиск путей модуляции механизма работы клеток в направлении регуляции апоптоза [1]. Однако, первоначальной задачей является определение особенностей цитокинов и их лигандов, задействованных в регуляции процессов апоптоза.

Целью исследования было изучение особен-

ностей иммуноцитокинного профиля крови пациентов с герпетической и папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 70 пациентов с хронической рецидивирующей генитальной герпес-вирусной инфекцией (ВПГ-1,2). Критериями выбора пациентов для обследования являлись: 1) наличие различной частоты рецидивов генитального герпеса – от 2 до 12 и более раз в год; 2) продолжительность генитальной герпес-вирусной инфекции более одного года; 3) обследование в фазе обострения процесса или в периоде продромы, не более 48 часов от момента появления высыпаний; 4) отсутствие приема иммуномодулирующей терапии в течение последних 3 месяцев. Диагноз ВПГ-1,2 верифицирован на основании клинической картины и данных лабораторного обследования, согласно рекомендациям 5-го международного форума (ИНМФ-1997) по диагностике генитального герпеса. По тяжести клинического течения ВПГ-1,2 инфекции легкая форма (1-2 рецидива в год) диагностирована у 10 пациентов (22,5 %) исследуемой группы, средняя (3-5 рецидива в год) - у 40 (70,83 %), тяжелая (6-12 и более рецидивов в год) - у 20 (6,67 %).

Помимо пациентов с герпетической инфекцией под наблюдением находились больные с папилломавирусной инфекцией (ВПЧ высокого онкогенного риска, 16,18 типы) (94 человека, из них

16 мужчин, 78 женщин в возрасте от 19 до 44 лет). У пациентов ВПЧ-инфекция подтверждалась ПЦР-анализом. Цитологические изменения при кольпоскопии у женщин с ВПЧ высокого онкогенного риска (койлоцитарная атипия, наличие в мазках двухъядерных и многоядерных клеток, амфилия цитоплазмы и пр.) были обнаружены у 48 пациенток. Анализ ранее проводимой терапии обследованных пациентов показал, что 48,3% пациентов комплексную терапию не получали.

Оценку содержания сывороточного растворимого Fas-рецептора (sFas) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартной тест-системы human sAPO-1/Fas ELISA BMS245 (Bender MedSystems). Определение уровня TRAIL в сыворотке крови также проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы human TRAIL ELISA (Biosource). Исследование уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови пациентов проводили с помощью тест-системы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Все пробы исследовались в динамике (в течение 30 дней): с момента поступления в стационар (или рецидива инфекции) и спустя месяц после проводимой комплексной терапии (с подключением ациклических нуклеозидов и иммуномодуляторов - препараты интерферонов, индукторы интерферонов).

Статистическую обработку и расчет корреляционного коэффициента проводили с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Для оценки активности апоптоза были исследованы ФНО-зависимые лиганды TRAIL, sFas, ФНО- α у пациентов с хроническими герпетическими инфекциями (ВПГ-1,2), папилломавирусной инфекцией высокого онкогенного риска.

У пациентов с ВПГ 1,2- инфекцией отмечалось повышение уровня sFas в момент рецидива при легкой степени на 42%, средней степени тяжести на 35%, тяжелой степени на 26%. При ВПЧ-16,18 типа sFas в момент рецидива снижен на 22% по сравнению с донорской группой. Через 30 суток с момента лечения изменений не отмечалось. Сниженное количество sFas приводит к уменьшению возможности клетки запустить апоптоз и, таким образом, увеличению способности к персистенции интегративных вирусов. Возможно, одним

из механизмов антиапоптотической активности является описанная в литературе способность папилломавирусов взаимодействовать с геном p53 и подавлять транскрипционную активность белков, входящих в состав Fas.

Сывороточные концентрации TRAIL в изученных группах пациентов с герпетической и папилломавирусной инфекцией оказались достоверно ниже показателей доноров ($p < 0,001$). Обращают на себя внимание выявленная тенденция к снижению TRAIL в сыворотке крови в случаях с более тяжелым течением инфекционного процесса. Резко сниженные показатели у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска приводят к заключению о том, что отсутствие TRAIL-рецепторного апоптоза может быть одной из причин онкогенеза.

Уровень ФНО- α в момент рецидива герпетической инфекции значительно повышался, сохраняясь высоким через 30 суток с момента лечения ($p < 0,001$). Значения ФНО- α коррелировали со степенью тяжести заболевания при ВПГ-1,2 типа ($k=0,85$). При ВПЧ высокого онкогенного риска ФНО- α повысился на $90,0 \pm 3,5\%$, достоверного снижения ФНО- α на фоне комплексной противовирусной терапии не зарегистрировано.

Таким образом, среди всех изученных групп пациентов наиболее снижена возможность организма элиминировать интегративный вирус у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска (16,18 типа), что выявлено по снижению уровню растворимого лиганда к sFas-рецептору и TRAIL. ФНО- α зависимые пути противовирусной защиты активированы во всех исследуемых группах больных с хроническими вирусными инфекциями, при этом уровень ФНО- α коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1 Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза/ М.-2002.-327с.
- 2 Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы// Иммунология.- 2007.-4, С. 249-253.
- 3 Hardwick J.M. Virus-induced apoptosis // Adv. Pharmacol. -2007, v,41, P. 295-336.
- 4 Nasir T., Arona H.S, Kaiser H.E. Apoptosis and pathogenesis of viral hepatitis C-an update in vivo// Curr Gene Ther. -2002.-Vol.14.-P.297-300.