

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ  
СТОМАТИТЕ****Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького**

Данная работа является фрагментом НИР «Обоснование эстетических методов ортопедического лечения при отсутствии зубов на челюсти в случае патологического протеза», № гос. регистрации 0108121119.

**Вступление.** Рецидивирующий герпетический стоматит (РГС) вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2). В процессе эволюции эти вирусы развили стратегию – поражения большинства типов клеток человека и беспрепятственного внедрения своей генетической информации в ДНК генома клетки [5]. В результате чего в генетическом аппарате клеток возникают различные изменения, в том числе aberrации хромосом (АХ). Они обусловлены биологическими свойствами герпесвирусов (особенностями строения их геномов, способностью интенсивно мутировать, высокой антигенной изменчивостью и др.), их характером взаимодействия с организмом хозяина (проникновение в строго predetermined участки хромосом, латенцией, персистенцией, синтезом иммуносупрессивных белков и др.), изменением метаболических процессов в инфицированных клетках, состоянием и реактивностью гомеостатических систем организма, в том числе иммунной.

Нарушения в геномах иммунокомпетентных клеток имеют особое патогенетическое значение, так как эти клетки выполняют основную роль цитогенетического контроля, наряду с репаративными процессами и гибелью мутантных клеток [3]. Поскольку все клетки иммунной системы взаимосвязаны, то нарушения в любом типе клеток приводят к выпадению определенного звена в каскаде иммунных реакций и утяжелению иммунологических и цитогенетических последствий инфекционного процесса. Повышается уровень АХ, изменяется направление дифференциации и активность пролиферации клеток, интенсивность синтеза цитокинов, развивается вторичный иммунодефицит и снижается противовирусная защита. Все эти процессы недостаточно изучены при РГС.

**Цель исследования.** Определить некоторые патогенетические механизмы развития иммунологической недостаточности при РГС на основе оценки состояния генетического аппарата Т-лимфоцитов и иммунного статуса пациентов.

**Объект и методы исследования.** Клинически, цитогенетически и иммунологически обследовано

180 пациентов с РГС в стадии обострения. Диагноз заболевания подтверждался выявлением ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Применялся набор реагентов «Герпол 1+2» (Россия). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (доноры), в анамнезе которых отсутствовали сведения о рецидивирующей герпесвирусной инфекции и в крови не выявлялись ВПГ-1 и ВПГ-2 методом ПЦР.

С целью оценки состояния генетического аппарата Т-лимфоцитов, подтверждения у пациентов с РГС иммунодефицита и выявления некоторых патогенетических механизмов его формирования цитогенетическим методом обследовано 72 больных. Контролем служили 10 здоровых лиц (доноров). Культуру лимфоцитов и приготовление препаратов хромосом осуществляли стандартным методом [7]. В них определяли частоту aberrаций хромосом (АХ) и ассоциаций акроцентрических хромосом (ААХ) согласно Денверской номенклатуре [4].

В эксперименте *in vitro* изучено влияние экзогенного интерлейкина-2 (IL-2) на генетический аппарат Т-лимфоцитов и их пролиферативную активность у 10 тяжело больных РСГ и 10 доноров согласно рекомендациям А. К. Фролова и др. [2]. Супернатант экзогенного IL-2 получали из 24-часовой культуры лимфоцитов здоровых лиц. Культуру, содержащую 5 млн. клеток в 1,0 мл, стимулировали субмитогенной (5 мкг/мл) дозой митогеном конканавалином А фирмы «Сигма» [1].

Количественное содержание лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ и CD25+ выявляли с помощью моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson Monoclonal Center INC» (США), согласно прилагаемой инструкции. Использовался метод непрямой люминисцентной микроскопии с помощью микроскопа «Люмам 1-3» (Россия).

В реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) изучали пролиферативную активность Т-лимфоцитов с фитогемагглютинином (ФГА) фирмы «Дифко-Р» (США) – 40 мкг/мл, Т-супрессоров с Кона фирмы «Сигма» (США) – 60 мкг/мл, Т-хелперов-помощников с митогеном лаконоса (МЛ) фирмы «Сигма» – 2 мкг/мл и В-клеток с липополисахаридом (ЛПС) фирмы «Сигма» – 60 мкг/мл, согласно прилагаемых инструкций.

Таблиця 1

**Частота аберацій хромосом і асоціацій акроцентриків в Т-лимфоцитах пацієнтів с рецидивуючим герпетическим стоматитом в стадії обострення**

Степень тяжести заболевания	n	Число изученных метафаз	Частота клеток с АХ, %	ААХ		
				СЧ ААХ на клетку	КЛ <sub>0+2</sub> , %	КЛ <sub>3+10</sub> , %
Легкая	24	2230	1,7±0,14	3,3±0,11*	36,5±1,90**	63,5±2,19
Средняя	24	2240	1,9±0,13*	4,1±0,12*◇◇	24,1±1,65*◇◇	75,9±2,34
Тяжелая	24	2266	2,1±0,14**◇	4,5±0,12**◇◇	19,5±1,87**◇◇	80,5±2,01*
Всего	72	6736	1,9±0,12*	3,9±0,07*	26,7±1,23*	73,3±1,94
Контроль (доноры)	10	922	1,5±0,15	3,7±0,11	29,6±1,78	70,4±3,82

**Примечание:** 1. \* – P<0,05; \*\* – P<0,01 – различия достоверны по отношению к контролю. 2. ◇ – P<0,05; ◇◇ – P<0,01 – различия достоверны по сравнению с показателями у пациентов с легким течением патологического процесса.

Таблиця 2

**Показатели иммунного статуса у пациентов с рецидивующим герпетическим стоматитом в фазе обострения**

Показатели	Степень тяжести заболевания			Итого, n=180	Контроль, n=30
	Легкая, n=58	Средняя, n=60	Тяжелая, n=62		
Лимфоциты, Ч10 <sup>9</sup> /л	2,33±0,20	1,50±0,19*◇	1,36±0,21**◇◇	1,72±0,11	1,95±0,09
CD3+, Ч10 <sup>9</sup> /л	1,57±0,13	0,92±0,09**◇◇	0,84±0,11**◇◇	1,11±0,07	1,23±0,07
CD4+, Ч10 <sup>9</sup> /л	0,93±0,12	0,49±0,12◇◇	0,43±0,08*◇◇	0,60±0,08	0,69±0,08
CD8+, Ч10 <sup>9</sup> /л	0,63±0,10*	0,50±0,09	0,43±0,09	0,52±0,07**	0,38±0,06
CD16+, Ч10 <sup>9</sup> /л	0,40±0,10*	0,21±0,06	0,17±0,05*◇	0,26±0,05	0,29±0,03
CD22+, Ч10 <sup>9</sup> /л	0,53±0,09*	0,46±0,11	0,34±0,08	0,44±0,04**	0,30±0,04
CD25+, Ч10 <sup>9</sup> /л	8,70±0,83**	6,90±0,52	5,40±0,41*◇	7,00±0,29*	6,20±0,27
CD4+/CD8+	1,48±0,11**	1,07±0,09**◇◇	0,98±0,08**◇◇	1,15±0,06**	1,81±0,07
РБТЛ с ФГА, %	65,0±4,21	52,9±4,31**◇	50,1±4,20**◇◇	56,0±3,84	70,9±4,52
РБТЛ с МЛ, %	41,4±3,25	35,8±3,12	31,4±3,47◇	36,3±2,77	35,1±2,74
РБТЛ с Кона, %	49,5±4,16	57,8±4,10	59,7±4,22*	55,4±3,56	44,7±3,62
РБТЛ с ЛПС, %	24,9±2,30	22,7±2,83	16,9±3,01	21,6±2,14	19,7±1,95
РБТЛ спец., %	24,1±3,54**	18,5±4,27**	10,9±3,20◇	16,2±2,93**	7,3±1,80
Спец. IgM, усл. ед.	0,59±0,11	0,91±0,10	0,97±0,09	0,78±0,06	0
Спец. IgG, усл. ед.	3,52±0,28**	2,66±0,34**	2,25±0,31**◇	2,75±0,15	0,65±0,09
S-IgA, г/л	0,63±0,09	0,52±0,11*	0,32±0,10**◇	0,49±0,08**	0,83±0,09
n	20	20	20	60	20
IL-2, пкг/мл	18,0±1,95*	14,3±1,27	9,6±1,44◇	14,0±1,12	12,5±1,73
IL-4, пкг/мл	30,5±2,46*	25,7±2,34	19,8±2,17◇	25,3±1,96	22,4±2,91
IL-12, пкг/мл	4,7±0,38*	3,9±0,34	3,0±0,37◇◇	3,9±0,28	3,5±0,29
INFα, пкг/мл	4,7±0,27*	3,9±0,43	3,2±0,35◇◇	3,9±0,26	3,5±0,32
INFγ, пкг/мл	3,9±0,30*	3,5±0,91	2,2±0,28◇◇	3,2±0,35	2,7±0,36
TNFα, пкг/мл	2,4±0,23*	2,5±0,30	1,9±0,24	2,3±0,17	1,6±0,25

**Примечание:** 1. \* – P<0,05; \*\* – P<0,01 по отношению к показателю в контроле. 2. ◇ – P<0,05; ◇◇ – P<0,01 по сравнению с показателем у лиц с легким течением заболевания.

Содержание в крови IgM, IgG, IgA определяли по Манчини [9] с моноспецифическими сыворотками (Россия), специфических герпетических IgM и IgG, согласно прилагаемых инструкций к тест-системам «Векто-ВПГ-IgM-стрип» и «Векто-ВПГ-IgG-стрип» (Россия). Уровень секреторного IgA (S-IgA) в смешанной слюне выявляли методом радиальной иммунодиффузии с моноспецифической сывороткой «Serotec» (Великобритания). Содержание цитокинов

– IL-2, IL-4, IL-12, INFα, INFγ и TNFα определяли в сыворотке крови 60 пациентов с помощью твердофазного ИФА, согласно прилагаемых инструкций к тест-системам фирмы «Immunotech» (Франция).

Материалы статистически обработаны с использованием пакета лицензированных программ «Med-Stat» (2006).

**Результаты исследования и их обсуждение.** С нарастанием степени тяжести патологического

**Влияние in vitro экзогенного ИЛ-2 на иммунологические и цитогенетические показатели культур Т-лимфоцитов, полученных от пациентов с тяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита**

Показатели	Больные РГС, n = 10		Здоровые, n = 10	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Митотический индекс, %	2,5±0,12**	1,4±0,15	3,5±0,18*◇◇	2,9±0,19◇◇
СЧ ААХ на клетку, ед.	4,7±0,15**	4,0±0,14	3,9±0,16	3,7±0,11◇◇
КЛ <sub>0+2</sub> , %	17,6±2,14**	24,8±1,57	26,7±1,45	29,6±1,78◇
КЛ <sub>3+10</sub> , %	82,4±2,65*	75,2±2,31	73,3±3,24	70,4±3,82

**Примечание:** 1. Опыт – культура лимфоцитов, стимулированных ФГА и экзогенным ИЛ-2. Контроль – культура лимфоцитов, стимулированных ФГА.  
 2. \* – P<0,05; \*\* – P<0,01 – различия достоверны по отношению к контролю.  
 3. ◇ – P<0,05; ◇◇ – P<0,01 – различия достоверны между показателями больных и здоровых лиц.

процесса (легкая – средняя – тяжелая) неуклонно повышается число Т-клеток с АХ и с 3 и более ААХ в периферической крови пациентов с РГС (табл. 1).

Морфологический анализ АХ показал, что нарушение чаще возникают в 21-й (37,5%) и 4-й (33,3%) парах хромосом, преимущественно у пациентов с тяжелым течением инфекций. Высокая частота АХ и ААХ в Т-лимфоцитах является интегральным показателем наличия иммунодефицита в организме больного [2, 3]. Наиболее он выражен у пациентов с тяжелым течением РГС. Это подтверждается достоверным снижением, по сравнению с показателями в контроле и у пациентов с легким течением заболевания: абсолютно числа лимфоцитов; клеток с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+; CD25+; иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+); пролиферативной активности Т-лимфоцитов с ФГА и Т-хелперов с МЛ, на фоне повышения

функций Т-супрессоров-регуляторных с КонА; содержания специфических противогерпетических IgG в сыворотке крови; S-IgA в смешанной слюне; продукции цитокинов – IL-2, IL-4, IL-12, INFα, INFγ и TNFα (табл. 2).

Следовательно, у пациентов с тяжелым течением РГС происходит не только формирование полноценного местного иммунитета, но и нарушения регуляции иммунного ответа на системном уровне.

Обнаруженный факт высокого поражения 4-й и 21-й пар хромосом указывает на активное участие их в патогенезе РГС. В 4-й хромосоме располагается ген ИЛ-2, а в 21-й паре хромосом – 6 генов, связанных с ВПГ-1. Если имеются мутации гена IL28B, то возникают условия, при которых иммунная система организма не в состоянии предотвратить рецидивы заболевания [6].

Наши наблюдения показали, что в период рецидива у пациентов с тяжелым течением патологического процесса не только чаще поражается 4 и 21 пары хромосом, но и не повышается уровень IL-2 в сыворотке крови. У лиц с легким течением заболевания регистрируется увеличение содержания IL-2 и низкая частота клеток с АХ (табл. 1, 2).

Неспособность клеток-продуцентов увеличивать синтез IL-2 у тяжело больных РГС в период рецидива сопровождается низкой продукцией IL-4, IL-12, INFα, INFγ и TNFα, интенсивность синтеза которых зависит от активности IL-2. Регистрируется снижение количества клеток-мишеней к IL-2 с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+ и CD25+ и угнетением пролиферативной активности Т-хелперов с МЛ по сравнению с показателями у пациентов с легким течением патологического процесса (P<0,05). Эти данные показывают, что IL-2 не в состоянии в полной мере выполнять свои функции при тяжелом течении патологического процесса.

Это подтверждается экспериментом in vitro, проведенного нами. Добавление экзогенного IL-2,

полученного от здоровых лиц, в культуру клеток тяжело больных РГС резко увеличивало митотическую активность Т-лимфоцитов (P<0,01), что не наблюдалось в культурах клеток, где действовал только эндогенный IL-2 больных (табл. 3).

Увеличение митотического индекса (МИ) в культурах лимфоцитов под действием экзогенного (нормального) IL-2 происходило за счет вовлечения в митотический цикл неактивных, длительно рециркулирующих Т-лимфоцитов с 3 и более ААХ (КЛ<sub>3+10</sub>), относящихся к клеткам памяти [5].

Низкая способность эндогенного IL-2 тяжело больных РГС вовлекать в пролиферацию Т-лимфоциты может быть связана с разными причинами – мутациями в 4-й хромосоме, что приводит к изменению структуры и функций цитокина, низкой аффинностью его с рецепторами клеток-мишеней, неспособностью клеток-мишеней экспрессировать полноценные рецепторы к IL-2 и др.

Обнаруженное нами у пациентов с тяжелой степенью патологического процесса низкое содержание активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD25+, готовых к принятию регуляторного сигнала в форме IL-2 и наличие в периферической крови свободного IL-2, практически на уровне нормальных показателей, косвенно указывают на неспособность цитокина прочно связываться с рецепторами клеток-мишеней и активировать их. Это происходит, когда в комплексе рецептора IL-2 клетки-мишени отсутствует полипептид CD25, стабилизирующий связь лиганда с рецептором [8].

Таким образом, патогенетические механизмы формирования вторичной иммунологической недостаточности при РГС сложны и многокомпонентны. Они влияют на следующие этапы иммуногенеза – активации, бласттрансформации, пролиферации, направления миграции и эффекторные проявления. Эти механизмы начинают действовать при первичном проникновении ВПГ в организм человека

и имеют дальнейшее развитие в результате хронизации процесса. Сформировавшаяся хроническая форма вирусной инфекции вызывает стойкое угнетение деятельности иммунной системы. При определенных условиях происходит реактивация вирусных генов и возникает обострение заболевания (рецидив). При этом, у части больных неспецифическая и специфическая защита не в состоянии активироваться в полной мере из-за супрессивного действия ВПГ, нарушений в генетическом аппарате иммунокомпетентных клеток и их кооперативных взаимодействий. Это проявляется увеличением частоты АХ, особенно в 4 и 21 парах хромосом, где локализируются ген IL-2 и гены, связанные с ВПГ. IL-2 не в состоянии активизировать продукцию IL-4, IL-8, INF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  и пролиферацию лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ вследствие низкой аффинности. Возникает замкнутый круг, приводящий к увеличению количества и тяжести рецидивов. Происходит дальнейшее развитие иммунологической недостаточности. Учитывая, что до настоящего времени не создано лекарственных препаратов, способных элиминировать ВПГ из организма больных, необходим комплексный подход

в лечении данного заболевания с использованием иммуностропных препаратов системного действия, направленных на коррекцию нарушений в организме больного.

### Выводы.

1. Патогенетические механизмы развития иммунологической недостаточности при РГС затрагивают этапы активации, бластной трансформации, пролиферации и эффективных проявлений иммунокомпетентных клеток.

2. Тяжесть течения патологического процесса определяется степенью нарушений в генетическом аппарате Т-лимфоцитов, неспособностью иммунной системы увеличивать в период рецидива заболевания синтез IL-2 и зависимость от его активности IL-4, IL-12, INF $\alpha$ , INF $\gamma$  и TNF $\alpha$ , клеток-мишеней с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ и Т-клеток памяти с 3 и более ассоциациями акроцентрических хромосом.

### Перспективы дальнейших исследований.

Представляется целесообразным выявление взаимосвязи мутаций в структурах 4 и 21 парах хромосом Т-лимфоцитов с возникновением и тяжестью течения рецидивов герпетического стоматита.

## Литература

1. Влияние глюкогена на функцию иммунокомпетентных клеток / Н. Н. Кеворков, А. С. Павлюк, Н. В. Заречная [и др.] // Иммунология. – 1990. – № 1. – С. 34-36.
2. Иммуноцитогенетика / А. К. Фролов [и др.]. – М.: Медицина, 1993. – 238 с.
3. Инфекционный мутагенез / Н. И. Ильинских, Е. Ф. Бочаров [и др.]. – Новосибирск : Изд-во «Наука». – 1984. – 168 с.
4. Хромосомы человека (атлас) / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов [и др.]. – М.: Медицина. – 1982. – 263 с.
5. Crystal structure of the conserved herpesvirus fusion regulator complex gH-gL / Т. К. Chowdary, Т. М. Cairns, D. Atanasiu [et al.] // Nature Structural and Molecular Biology. – 2010. – DOI: 10. 1038 / nsmb. 1837.
6. C21orf91 Genotypes Correlate With Herpes Simplex Labialis (Cold Sore) Frequency: Description of Cold Sore Susceptibility Gene / J. D. Kriesel, B. B. Jones, N. Matsunami [et al.] // Journal of Infections Diseases. – 2011. – Vol. 204 (№ 11). – 1654 DOI: 10. 193 / Infdis / Jir 633.
7. Hungerford D. Leukocytes cultured from smol inoculla of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KLC / D. Hungerford // Stain. Technology. – 1965. – Vol. 40, № 6. – P. 333-338.
8. Kendall A. S. The structure of IL-2 bound to the three chains of the IL-2 recoptor and bow signaling occurs / A. S. Kendall // Medical Immunology. – 2006. – Vol. 5, №. 3. – P. 128-131.
9. Mancini G. Immunological quantitation of antigens by singe radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, G. Heneman // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, №4. – P. 235-235.

УДК 616. 31-0227-036. 87-092-097

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІМУНОЛОГІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ ГЕРПЕТИЧНОМУ СТОМАТИТІ

Кльомін В. А., Бутук Д. В., Руденський В. Г.

**Резюме.** Клінічним, цитогенетичним та імунологічним методами обстежено 180 пацієнтів з РГС. Середній вік обстежених складав 27,5 років. Діагноз підтверджували ПЛР. Матеріали статистично оброблено з використанням пакету ліцензованих програм «MedStat» (2006).

Зі збільшенням важкості перебігу патологічного процесу (легка – середня – важка) у пацієнтів з РГС формується вторинна імунологічна недостатність, яка проявляється вірогідним збільшенням в Т-лімфоцитах частоти аберацій хромосом (1,7 $\pm$ 0,14 – 1,9 $\pm$ 0,13 – 2,1 $\pm$ 0,14%) та середнього числа асоціацій акроцентричних хромосом (3,3 $\pm$ 0,11 – 4,1 $\pm$ 0,12 – 4,5 $\pm$ 0,12 один.). Знижується вміст IL-4, IL-12, INF $\alpha$ , INF $\gamma$  і TNF $\alpha$ , клітин с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, CD25+, інтенсивність продукції яких залежить від активності IL-2. Реєструється гноблення бластної трансформації Т-лімфоцитів з ФГА, Т-хелперів з МЛ та зі специфічним герпетичним антигеном. IL-2 не виконує свої функції через низьку афінність своєї молекули та нездатність залучати до мітотичного циклу Т-клітини пам'яті з 3 та більш асоціаціями аероцентричних хромосом.

**Ключові слова:** рецидивуючий герпетичний стоматит, імунологічна недостатність, імунний та цитогенетичний статуси.

УДК 616. 31-0227-036. 87-092-097

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ СТОМАТИТЕ**

**Клемин В. А., Бутук Д. В., Руденский В. Г.**

**Резюме.** Клинически, цитогенетически и иммунологически обследовано 180 пациентов с РГС в стадии обострения. Средний возраст составил 27,5 лет. Диагноз заболевания подтверждался ПЦР. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (доноры). Материалы статистически обработаны с использованием пакета программ «MedStat» (2006).

С увеличением тяжести течения патологического процесса (легкая – средняя – тяжелая) у пациентов с РГС формируется вторичная иммунологическая недостаточность, проявляющаяся достоверным ( $P < 0,05$ ) увеличением в Т-лимфоцитах частоты аббераций хромосом ( $1,7 \pm 0,14 - 1,9 \pm 0,13 - 2,1 \pm 0,14\%$ ) и среднего числа ассоциаций акроцентрических хромосом ( $3,3 \pm 0,11 - 4,1 \pm 0,12 - 4,5 \pm 0,12$  ед.). Снижается количество интерлейкин-2 зависимых клеток-мишеней с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ и цитокинов IL-4, IL-12, INF $\alpha$ , INF $\gamma$  и TNF $\alpha$ . Угнетается бластная трансформация Т-лимфоцитов с ФГА, Т-хелперов с МЛ и со специфическим антигеном. В период рецидива иммунная система тяжелобольных не в состоянии увеличивать свою активность. IL-2 не выполняет свои функции, из-за низкой аффинности своей молекулы и неспособности вовлекать в пролиферацию Т-лимфоциты с 3 и более ААХ, относящихся к клеткам-памяти.

**Ключевые слова:** рецидивирующий герпетический стоматит, иммунологическая недостаточность, иммунологический и цитогенетический статусы.

UDC 616. 31-0227-036. 87-092-097

**Pathogenetic Mechanisms of Immunological Deficiency in Patients with Recurrent Herpetic Stomatitis**

**Klemin V. A., Butuk D. V., Rudenskiy V. G.**

**Abstract.** The purpose of the study. Identify some of the pathological mechanisms of immune deficiency (ID) in patients with recurrent herpetic stomatitis (RHS) based on the assessment of the genetic apparatus of T-lymphocytes and immune status of patients.

*Materials and methods.* 180 patients with RHS were clinically, immunologically and cytogenetically examined in the period between 2005-2014 years. The average age of the examined was 27. 5 years. The diagnosis was confirmed by PSR. The clinical diagnosis of RHS was confirmed by PSR. Cytogenetic studies were carried out by the standard method. The count of chromosomal abbreviations (ACh) and associations of acrocentric chromosomes (AACh) was performed according to Denver nomenclature. Immune status of the patients was assessed by level II, according to the instructions to the commercial test-systems. In cultured cells in vitro the influence of exogenous interleukin-2 (IL-2) on the mitotic activity of T-lymphocytes and their genetic apparatus was determined. Materials were processed statistically using the package licensed program «MedStat» (2006).

*Results and discussion.* With increasing severity of the pathological process (mild – moderate – severe) secondary immune deficiency is formed in patients with RHS mainly affecting T-system immunity. It is manifested by significant increase of instability of genetic apparatus of T-lymphocytes. In the peripheral blood of the patients the increased frequency of cells with ACh ( $1,7 \pm 0,14 - 1,9 \pm 0,13 - 2,1 \pm 0,14\%$ ; PLO 0,05) and the increased number of AACh (respectively  $3,3 \pm 0,11 - 4,1 \pm 0,12 - 4,5 \pm 0,12$  units; PLO 0,5) were noted. Most often the fourth (33. 3%) and the 21-st (37. 5%) pairs of chromosomes, where genes are located, respectively, associated with IL-2 and herpes simplex virus type 1 are affected. During the period of relapse of the immune system of severely ill patients it is not able to increase the absolute number of lymphocytes with phenotypes CD3+, CD4+, CD16+ and activated cells CD25+ and 0, and 2AACh (KLO+2). In these patients the proliferative activity of T-lymphocytes to PHA and T-helper cells to mitogen lakanosa, production of IL-2, IL-4, IL-12, INF $\alpha$ , INF $\gamma$ , FNO $\alpha$ , phagocytic activity of neutrophils, specific IgG and secretory IgA are suppressed. In patients with mild disease process all immunological parameters increase in the period of the relapse, and chromosomal aberrations of T-lymphocytes remain at normal regional indicators. One of the mechanisms of IN at RHS formation is the low ability of endogenous IL-2 to enhance the proliferation of cells-targets (CD3, CD4, CD16, CD25), activate the synthesis of IL-4, IL-12, INF $\alpha$ , INF $\gamma$ , FNO $\alpha$  and involve the mitotic T-cells with more than 3 AACh (KL3+10) related memory cells. Adding in vitro culture of lymphocytes of severely ill patients exogenous IL-2, obtained from healthy patients, restores the proliferative activity of T-lymphocytes, due to the involvement in the mitotic cycle KL3+10.

*Conclusions.* Pathogenetic mechanisms at RHS cause disturbances in the genetic apparatus of T-lymphocytes form system disorders affecting the stages of activation, proliferation and effective manifestations of immunocompetent cells. This should be considered in the development of effective treatment of RHS.

**Key words:** recurrent herpetic stomatitis, immunological failure, immunological and cytogenetic status.

*Рецензент – проф. Скрипніков П. М.*

*Стаття надійшла 15. 05. 2014 р.*