

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ТА ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ ЖІНОК З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Т. В. Чабан, Є. Є. Нікітіна, О.І.Марченко,
В. А. Задорожний

Одеський державний медичний університет

Вступ

Папіломавірусна інфекція є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За останні 10 років частота її виявлення збільшилася майже у 10 разів. Особливу тривогу викликає той факт, що пік частоти захворюваності припадає на жінок віком 16-36 років. Тобто, має місце у найбільш репродуктивний період. Папіломавірусна інфекція діагностується, за різними авторами, у 30-80 % вагітних, а кількість випадків вертикальної передачі цієї інфекції варується від 3 до 80 % [1,3,7].

Особливістю папіломавірусної інфекції є здатність до тривалого латентного, безсимптомного або субклінічного перебігу на фоні різних гінекологічних захворювань - вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендоцервіцит, що ускладнює своєчасну діагностику та призначення адекватного лікування [3,9].

Папіломавіруси - єдина група вірусів для якої доведено, що вони ініціюють утворення пухлин у людини в природних умовах, отримані дані про переродження папілом на карциному. Проведеними чисельними дослідженнями показано, що в 95 - 99,7 % випадків рака шийки матки виявляються віруси папіломи людини високого онкогенного ризику. Онкогенний потенціал цих вірусів має важливе значення особливо тому, що захворювання виникає у хворих з різним ступенем виразності імуносупресії [1,4,6,8]. Однак, проведені дослідження показників імунної системи у жінок з папіломавірусною інфекцією є нечисельними, а порою суперечливими та потребують подальшого вивчення.

Ключову роль у формуванні імунної відповіді грає система інтерферону (IFN). Протівірусна дія цієї системи проявляється впливом на репродукцію вірусів, активацією факторів неспецифічної резистентності організму та специфічної імунної відповіді. Тому чисельна група вірусів протистоїть системі IFN, впливаючи в першу чергу на основні етапи передачі внутрішньоклітинного трансдукційного сигналу: від приєднання IFN до їх рецепторів на поверхні клітин до змін активності різноманітних транскрипційних факторів, які регулюють експресію генів IFN та інтерфероніндукованих генів. Це призводить до пригнічення продукції IFN і ряду білків, які кодуються інтерфероніндукованими генами, наприклад, цитокінів, хемокінів та ін. Супресія IFN знаходиться в основі несприятливого клітинного перебігу вірусних інфекцій і може сприяти злоякісній трансформації інфікованих вірусом клітин [2, 5, 10].

В зв'язку з цим для розкриття механізмів папіломавірусної інфекції важливого значення набувають питання вивчення функціонального стану системи IFN, що надасть можливість розкрити окремі ланки патогенезу захворювання та підвищити ефективність існуючої терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась відповідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Взаємозв'язок патологічних і імунологічних змін при гепатитах різної етіології, TORCH-інфекціях та їх корекція" (№ держреєстрації 01008001104).

Мета роботи - вивчити показники цитокінового профілю крові та особливості функціонального стану системи IFN у жінок з папіломавірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 80 жінок віком від 18 до 45 років. Основну групу становили 50 жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (HPV). Контрольну групу склали 30 здорових жінок. Проводили комплексне обстеження всіх жінок, яке включало анамнестичні дані, гінекологічний огляд, зви-

чайну та розширену кольпоскопію, цитологічне дослідження. Діагноз папіломавірусної інфекції було верифіковано за допомогою метода ПЛР. У 38 (76 %) жінок основної групи встановлена наявність HPV високого (HPV - 16 або 18), а у 12 (24 %) - низького (HPV - 6 або 11) онкогенного ризику.

У сироватці крові всіх жінок досліджували вміст сироваткового IFN, IFN- α , IFN- γ , фактора некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкіну (IL) - 12 за допомогою проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною меткою. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись інструкцією та тест-системами виробника.

Отримані результати оброблено за методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері Intel Celeron 4300 за допомогою програми Statistica+ for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення

Найчастіше жінки основної групи відмічали свербіж і печію в піхві, слизові виділення із статевих шляхів, біль у нижній частині живота, болісні менструації. Жінки цієї групи також скаржилися на загальну слабкість, зниження працездатності, дратівливість. При проведенні гінекологічного обстеження у 23 (46 %) жінок основної групи діагностовано кондиломатоз вульви, у 16 (34 %) - кондиломатоз піхви, у 11 (22 %) - кондиломатоз шийки матки.

В результаті вивчення рівня показників системи IFN (таблиця) встановлено, що кількість сироваткового IFN у переважній більшості жінок обох груп знаходилась в межах фізіологічних показників. Однак у 3 (6 %) жінок основної групи та у 2 (6,7 %) жінок контрольної групи вміст сироваткового IFN перевищував 16 Од/мл, а у 3 жінок (всі жінки контрольної групи) був менше 1 Од/мл.

Значні зміни спостерігали при дослідженні концентрації IFN- α та IFN- γ . Так, в основній групі обстежених кількість IFN- α знижалася в 1,5 разу, а IFN- γ - в 1,7 разу порівняно з відповідними результатами, встановленими в контрольній групі ($p < 0,05$).

Концентрація сироваткового IFN, IFN- α , IFN- γ , TNF та IL-12 в сироватці крові жінок з папіломавірусною інфекцією (M \pm m)

Показник	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=30)
Сироватковий IFN, Од/мл	2,54 \pm 1,26	2,61 \pm 1,04
IFN- α , пг/мл	14,53 \pm 2,45*	22,43 \pm 2,76
IFN- γ , пг/мл	11,65 \pm 1,14*	20,17 \pm 2,31
TNF, пг/мл	73,33 \pm 6,27*	34,29 \pm 2,47
IL-12, пг/мл	418,92 \pm 20,42*	226,87 \pm 10,35

Примітки: * - вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Одним з цитокінів, що регулює інтенсивність імунної відповіді, активує T- і B-лімфоцити, NK-клітини є TNF. Цей цитокін належить до надродини білків, які регулюють проліферацію багатьох клітин, а також можуть індукувати апоптоз цих клітин. TNF здатний активувати нейтрофіли, збільшувати їх фагоцитарні властивості, прискорювати їх вивільнення з кісткового мозку. Рецептори для TNF знайдені на поверхні всіх ядерних клітин. IFN через збільшення утворення TNF впливають на перебіг імунного запалення, процес елімінації вірусу з організму людини.

У жінок, інфікованих HPV встановлено підвищення кількості TNF в 2,1 разу порівняно із здоровими жінками ($p < 0,05$). Слід відмітити, що збільшення вмісту TNF у жінок основної групи було неоднорідним. Так, за умов знайдення HPV високого онкогенного ризику кратність збільшення концентрації TNF складала в середньому 2,7, а при виділенні HPV низького онкогенного ризику - лише 1,4. Отже, високий вміст TNF у жінок з папілома вірусною інфекцією є несприятливою ознакою і свідчить про інфікованість HPV високого онкогенного ризику (HPV 16 або 18). Підвищення вмісту TNF у сироватці крові жінок основної групи відбувалося разом із зменшенням

кількості IFN- α та IFN- γ (див. табл.). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між TNF та IFN- α ($r = -0,933$), TNF та IFN- γ ($r = -0,913$). Продукцію TNF здатний підвищувати прозапальний цитокін IL-12. Він також активує проліферацію та диференціювання NK-клітин і Т-лімфоцитів, збільшує їх цитотоксичну активність. Однак, головним ефектом IL-12 є індукція синтезу IFN- γ . При цьому синтезований IFN- γ починає потенціювати продукцію IL-12 макрофагами. Такі обставини сприяють тому, щоб досліджувати вміст TNF, IFN- γ та IL-12 разом.

Як видно з представленої таблиці, в сироватці крові жінок основної групи відбувалося збільшення кількості IL-12 порівняно з жінками групи контролю ($p < 0,05$). Підвищення вмісту IL-12 супроводжувалося збільшенням рівня TNF та зниженням концентрації IFN- γ у жінок з папіломавірусною інфекцією. При проведенні статистичної обробки встановлено прямий виражений кореляційний зв'язок між IL-12 і TNF ($r = 0,863$) та зворотний кореляційний зв'язок між IL-12 і IFN- γ ($r = -0,973$).

Таким чином, у жінок, інфікованих HPV мають місце зміни концентрації прозапальних цитокінів TNF і IL-12 та розвивається недостатність в системі IFN.

IL-12 є вагомим активатором перетворення Th0-клітин на Th1-клітини та продукції IFN- γ . Однак, в умовах розвитку папіломавірусної інфекції кількість IL-12 та TNF є недостатньою для індукції синтезу IFN- γ , що обумовлює розвиток неадекватної імунної відповіді та подальше прогресування хвороби.

Висновки

1. У жінок з папіломавірусною інфекцією встановлено зміни в системі IFN, які проявлялися зменшенням кількості IFN- α та IFN- γ .

2. У сироватці крові жінок, інфікованих HPV концентрація TNF та IL-12 є достовірно вищою, ніж у здорових жінок. Вміст TNF у жінок з HPV - 16/18 значно перевищує показник жінок, у яких виявлений HPV - 6/11.

3. До комплексної терапії жінок з папіломавірусною інфекцією, на наш погляд, слід включати препарати, що здатні стимулювати продукцію IFN.

Література

1. Вовк І. Б., Калюта А. О. Особливості клінічного перебігу хронічних запальних захворювань геніталій при патології шийки матки, асоційованій з папіломавірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку // *Онкологія*. - 2007. - Т. 9, № 3. - С. 195-197.

2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. - М.: Гэотар-Медиа, 2005. - 368 с.

3. Мазуренко Н. Н. Роль вирусів папіломи в канцерогенезі шийки матки // *Современная онкология*. - 2003. - № 1. - С. 7-10.

4. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Т. Г. Сухих, Н. К. Матвеева, И. А. Аполлихина и др. // *Акушерство и гинекология*. - 2000. - № 2. - С. 35-38.

5. Сливак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. *Интерферон и система мононуклеарных фагоцитозов*. - Киев: Фитосоциоцентр, 2002. - 164 с.

6. Струк В. Ф. Концентрація -туморнекротичного фактору в сироватці крові у вагітних, інфікованих папілома вірусами HPV-6 та HPV-11 // *Здоров'я жінчини*. - 2007. - № 2 (30). - С. 88-90.

7. Струк В. Ф. Поширеність папіломавірусної інфекції у вагітних // *Одеський медичний журнал*. - 2006. - № 3 (95). - С. 65-67.

8. Association of human papillomavirus viral load with HPV 16 and high-grade intraepithelial lesion / M. C. Abba, S. A. Mouron, M. A. Gomez et al. // *International Journal of Gynecological Cancer*. - 2003. - Vol. 13 (2). - P. 154-158.

9. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study / A. R. Giuliano, R. Harris, R. L. Sedjo et al. // *Journal of Infectious Diseases*. - 2002. - Vol. 186 (4). - P. 462-469.

10. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) *Cytokine Reference*. - Academic Press, London, 2000. - 2015 pp.

Резюме

Чабан Т. В., Нікітіна Є. Є., Марченко О.І., Задорожний В. А.
Показники цитокинового профілю крові та інтерферонового статусу жінок з папіломавірусною інфекцією.

Обстежено 50 жінок з папіломавірусною інфекцією та 30 здорових жінок. У сироватці крові жінок, інфікованих HPV встановлено зниження вмісту IFN- α та IFN- γ при одночасному збільшенні концентрації TNF та IL-12. Рівень TNF у жінок з HPV - 16/18 був вище, ніж у жінок з HPV - 6/11.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, цитокини, інтерферони.

Резюме

Чабан Т.В., Никитина Е.Е., Марченко А.И., Задорожний В. А.
Показатели цитокинового профиля крови и интерферонового статуса женщин с папилломавирусной инфекцией.

Обследовано 50 женщин с папилломавирусной инфекцией и 30 здоровых женщин. В сыворотке крови женщин, инфицированных HPV установлено снижение содержания IFN- α и IFN- γ при одновременном повышении концентрации TNF и IL-12. Уровень TNF у женщин с HPV - 16/18 был выше, чем у женщин с HPV - 6/11.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цитокины, интерфероны.

Summary

Chaban T. V., Nikitina E. E., Marchenko A. I., Zadoroshny V. A.
Indexes of cytokine profile of blood and interferone status of the women with papillomaviral infection.

50 women with papillomaviral infection and 30 healthy women were examined. Low level of IFN- α and IFN- γ , high level of TNF and IL-12 are founded in the blood serum of the women with HPV. TNF level in the women with HPV - 16/18 was more than in the women with HPV - 6/11.

Key words: papillomaviral infection, cytokines, interferones.

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

**ДИНАМІКА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ
КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХНІЙ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД
У КРОВІ ХВОРИХ З СОМАТИЗОВАНИМИ
ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ
МЕЛІТОРОМ ТА ПОЛІОКСИДОНІЄМ**

Є.В.Чеботарьов

Луганський державний медичний університет

Вступ

Соматизовані депресивні розлади (СДР) - серйозне захворювання, яке різко знижує працездатність і приносить страждання як самому хворому, так і його близьким. Проте, потенційні пацієнти дуже мало обізнані про типові прояви і наслідки СДР, тому багатьом хворим допомога здійснюється тоді, коли хвороба приймає затяжний і важкий характер, а інколи - і зовсім не виявляється. В даний час практично у всіх розвинених країнах світу служби охорони здоров'я заклопотані ситуацією, що склалася, і прикладають всілякі зусилля по підвищенню рівня інформованості про СДР і способи їх лікування, як лікарів загально-медичної практики, так і всього населення [3,16].

Дослідження у всіх країнах світу показують, що депресія, як і серцево-судинні захворювання, стає найбільш поширеною хворобою нашого часу. За даними різних авторів, депресією страждає 3-6 % населення розвинених країн [3,17].

Депресивні розлади виявляються в 23-33 % хворих з соматичним захворюванням, що вимагає стаціонарного лікування. За іншими даними, 50% хворих депресією, при зверненні пред'являють лише соматичні скарги і відмовляються обговорювати з лікарем свої переживання, розглядаючи їх як слабкість характеру або наслідок несприятливих життєвих ситуацій. Велика частина (60-80%) хворих не потрапляють у поле зору психіатрів і лікуються у лікарів загальної практики. Особливо це характерно для літніх пацієнтів, коли лікарі відносять деп-