

---

## УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$ И РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ FAS-ЛИГАНДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.М. Мизиева, З.Ф. Хараева

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Медицинский факультет КБГУ

ул. И. Арманд, 1, Нальчик, 360000

тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru

В работе изучены концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и растворимой формы Fas-лиганда (sFas, sFasL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) у лиц с герпетической и папилломавирусной инфекцией разного онкогенного риска. Обнаружено повышение концентрации ФНО- $\alpha$  при всех исследуемых нами инфекциях, коррелирующее со степенью тяжести заболевания. Уровень sFasL снижен в группе больных с ВПЧ 16,18-типов, т.е. с высоким онкогенным риском. У больных с ВПГ-1,2; ЦМВИ и ВПЧ 10,13-типов концентрация sFas-лиганда превышала нормальный уровень.

**Ключевые слова:** апоптоз, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , растворимая форма Fas-лиганда, герпетическая и папилломавирусная инфекции.

Инфицированность папилломавирусом человека (ВПЧ) лиц биологически активного возраста составляет 20—60%, герпес-вирусами 80—90% [1]. В организме человека апоптоз опосредован двумя путями — внешним и внутренним. Внешний путь активизируется рецепторами клеточной смерти, которые принадлежат к семейству фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), Fas (CD 95), его лиганд FasL (CD 178) [2, 3]. Запуск рецепторов клеточной смерти Fas приводит к активации апоптозспецифической протеазы (каспазы-8), которая может прямо активировать эффекторные каспазы-3, начинающие разрушение клеточных компонентов-апоптоз.

**Целью исследования** было определить концентрацию ФНО- $\alpha$  и растворимой формы Fas-рецептора в сыворотке крови больных с вирусом простого герпеса 1,2-го типа инфекций (ВПГ 1,2), цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) и папилломавирусной инфекцией человека разного онкогенного риска (ВПЧ).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 3 группы больных в сыворотке крови которых исследовали уровень ФНО- $\alpha$  и sFas в момент обращения и через 30 суток после начала терапии. 1-я группа обследуемых с вирусом простого герпеса 1,2-го типа (ВПГ 1,2) — 120 человек в возрасте от 20 до 49 лет, 39 мужчин и 71 женщина. По количеству рецидивов группа подразделялась на 3 подгруппы: а) с малой частотой рецидивов (2—6) — 21 человек (муж. — 7; жен. — 14); б) средней частотой рецидивов (7—11) — 42 человека (муж. — 15; жен. — 27); в) высокой частотой рецидивов (12 и более) — 47 человек (муж. — 17; жен. — 30). Вторая группа — больные с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). Третья группа — пациенты с папилломавирусной инфекцией человека (ВПЧ): 96 человек в возрасте от 19 до 44 лет. Из них мужчин — 26, женщин — 68. Группа подразделялась на 2 подгруппы: а) с ВПЧ высокого онкогенного риска 16,18-го типов — 54 человека (муж. — 15; жен. — 39); б) с ВПЧ низкого онкогенного риска

10,13-го типов — 42 человека (муж. — 11; жен. — 29). Все больные получали стандартную противовирусную терапию (ацикловир с подключением иммуномодуляторов — амиксин). Контрольную группу составили здоровые лица того же возраста — 15 человек (муж. — 7; жен. — 8). Уровень ФНО- $\alpha$  определялся иммуноферментным методом с помощью тест-систем («Протеиновый контур», СПб.) Уровень sFas определяли с помощью тест-систем (Bender MedSystems). Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

**Результаты и обсуждение.** Существует несколько механизмов запуска апоптоза, в том числе через рецепторы к иммуноцитокинам (ФНО- $\alpha$ ) и через специфические рецепторы «смерти». Как видно из табл. 1 при ВПГ 1,2-инфекции отмечалось повышение уровня sFas в момент рецидива при: легкой степени — на 42%, средней степени тяжести — на 50%, тяжелой степени — на 46%. Через 30 суток, на фоне проводимой терапии, уровень sFas значительно снизился, но превышал уровень контрольной группы ( $p < 0,01$ ). При ЦМВИ в момент рецидива значение sFas на 75% выше уровня контрольной группы и сохраняет свой уровень повышенным на 15% через 30 суток с момента лечения ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

**Фактор некроза опухоли- $\alpha$  и растворимый лиганд sFas в сыворотке крови пациентов с герпетической и папилломавирусной инфекцией**

Группа пациентов		sFas		ФНО- $\alpha$	
		в момент рецидива	через 30 сут.	в момент рецидива	через 30 сут.
ВПГ 1,2-го типа	Легкая степень	1780,0 $\pm$ 120,0 <sup>1</sup>	1380,0 $\pm$ 110,0	38,0 $\pm$ 2,0 <sup>1</sup>	24,0 $\pm$ 2,0
	Средняя степень	1880,0 $\pm$ 110,0 <sup>1</sup>	1780,0 $\pm$ 100,0 <sup>1</sup>	42,0 $\pm$ 4,0 <sup>1</sup>	30,0 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup>
	Тяжелая степень	1820,0 $\pm$ 130,0 <sup>1</sup>	1680,0 $\pm$ 140,0 <sup>1</sup>	45,0 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>	32,0 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup>
ЦМВИ		2150,0 $\pm$ 170,0 <sup>1</sup>	1450,5 $\pm$ 115,5 <sup>1</sup>	25,0 $\pm$ 2,0	21,0 $\pm$ 1,0
ВПЧ	16,18 типа	980,0 $\pm$ 70,0 <sup>1</sup>	950,0 $\pm$ 70,0 <sup>1</sup>	35,0 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>	35,0 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>
	10,13 типа	1300,0 $\pm$ 110,0	1200,0 $\pm$ 110,0	38,0 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>	37,0 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>
Доноры		1250,5 $\pm$ 135,5	—	18,0 $\pm$ 2,0	—

Примечание: <sup>1</sup> Достоверность различий ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.

Для папилломавирусов доказана их способность индуцировать образование неопластических процессов у человека. На основании этой способности их принято подразделять на разновидности низкого (3,6,11,13,32,34-й тип), среднего (30,35,45,52,53-й тип) и высокого (16,18,31,33,39,50,59-й тип) онкогенного риска. В последнее время с раком цервикального канала шейки матки связывают около 20 типов ВПЧ. Наиболее часто среди них выявляются ВПЧ 16-го и 18-го типов [1]. Обращают на себя внимание данные, полученные при исследовании сыворотки крови пациентов ВПЧ с разной степенью онкогенного риска. Так, при ВПЧ 16,18-го 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 «живучести» интегративных вирусов. В случае инфицирования ВПЧ низкого онкогенного риска (10,13-й типы) на фоне комплексной терапии (на 30-е сутки) уровень sFas приближался к норме.

Уровень ФНО- $\alpha$  в момент рецидива значительно повышался при ВПГ 1,2-го типа и при ЦМВИ, сохраняясь высоким через 30 суток с момента лечения. Значе-

ния ФНО- $\alpha$  коррелировали со степенью тяжести заболевания при ВПЧ 1,2-го типа. При ВПЧ 16,18-го типа (высокого онкогенного риска) уровень sFas в момент рецидива снизился по сравнению с донорской группой, ФНО- $\alpha$  повысился на 94%. Таким образом, среди всех изученных групп пациентов наиболее снижена возможность организма элиминировать интегративный вирус ВПЧ с высоким онкогенным риском 16,18-го типа, что выявлено по сниженному уровню растворимого лиганда к sFas-рецептору. ФНО- $\alpha$ -зависимые пути противовирусной защиты активированы во всех исследуемых группах больных с хроническими вирусными инфекциями, при этом уровень ФНО- $\alpha$  является показателем активности воспаления и коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса. что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др.* Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции // Рекомендации для врачей. — СПб.—В. Новгород, 2007. — С. 6—15.
- [2] *Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г. и др.* Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты // Клинич. медицина. — 1998. — № 12. — С. 19—25.
- [3] *Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б.* Молекулярные основы дизрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — № 2. — С. 23—30.

### LEVEL OF A FACTOR NECROSIS OF THE TUMOUR- $\alpha$ AND SOLUBLE FORM FAS-LIGAND IN WHEY OF BLOOD OF PATIENTS WITH GERPETICHESKY AND PAPPILOMAVIRUS INFECTION

S.M. Mizieva, Z.F. Haraeva

Chair of microbiology, virology and immunology

Medical faculty

I. Armand str., 1, Nalchik, 360000

Ph. +79114636467, email: somvoz@live.ru

In work are studied concentration of the factor некроза tumours- $\alpha$  (FNO- $\alpha$ ) and soluble form Fas-liganda (sFas, sFasL) in whey of blood by a method immunoferment analysis (IFA) at persons with herpetic and pappilomavirus infection different cancer risk. Concentration increase FNO- $\alpha$  is revealed at all infections investigated by us, correlating with disease severity level. Level sFasL is lowered in group of patients with ВПЧ 16,18-types, that is with high онкогенным risk.

**Key words:** apoptosis, the factor necrosis tumours- $\alpha$ , soluble form Fas-liganda.