

УДК 616.834–002.152:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.34–37

Особенности интерферонов статуса у пациентов с опоясывающим герпесом

С.В. Кныш, В.А. Малков, Е.В. Просекова, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Оценивали содержание интерферонов I, II и III типов в сыворотке крови 50 пациентов с опоясывающим герпесом и 30 здоровых добровольцев. У пациентов с герпесом обнаружено достоверное снижение содержания интерферонов β , λ_1 , λ_3 и $\lambda_{1/3}$. Таким образом, при опоясывающем герпесе наблюдался выраженный дефицит интерферонов I и III типов. Выявлена положительная корреляционная связь между концентрациями всех трех типов интерферона. Показано, что повышенное содержание интерферона- γ ассоциировано с более легким течением заболевания.

Ключевые слова: интерфероны, опоясывающий герпес

Изучение медиаторов иммунного ответа – одно из основных направлений теоретической и практической иммунологии, призванное помочь в разрешении различных терапевтических вопросов. Наиболее изученной группой медиаторов по праву считают интерфероны, названные таким образом за свойство «интерференции» – подавления вирусов. Система интерферонов включает в себя не только сами интерфероны – белковые молекулы, но и гены, кодирующие эти белки, их репрессоры, специфические клеточные рецепторы и особые ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии интерферонов со своими рецепторами. Благодаря повсеместной распространенности этих белков и рецепторов к ним в организме спектр их функций многообразен, что представляет научный интерес и обуславливает активное изучение [2].

У человека выделяют три типа интерферонов. I тип (α , β , ω) обладает выраженной противовирусной активностью и служит одним из первых барьеров на пути инфекции. Генетически отличный от представителей I типа интерферон- γ – единственный известный представитель II типа интерферонов, реализующий иммунорегуляторную функцию [3]. III тип, представленный интерферонами λ_1 , λ_2 , λ_3 и λ_4 , исследован не так глубоко, как вышеперечисленные, однако его роль в противоопухолевой защите и воспалении при различных вирусных инфекциях широко освещено в научных работах. Оценка показателей интерферонов статуса имеет важное диагностическое значение при многих заболеваниях, в т.ч. инфекционного и аутоиммунного характера. Отдельного внимания заслуживает данный аспект при изучении вирусных инфекций.

Герпесвирусы обладают способностью длительное время находиться в организме в состоянии персистенции, не инициируя клинических проявлений. Их способность влиять на иммунный ответ человека, «ускользая» от защитных механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета, считается фактором, обуславливающим хронизацию инфекции. Вирус

ветряной оспы, поражающий не только эпителиальные и нервные клетки, но и лимфоциты благодаря своей способности к реактивации на фоне иммунодепрессии, вызывает развитие опоясывающего герпеса – заболевания способного снижать качество жизни пациента на длительный срок [14].

Ранее нами были исследованы уровни интерферонов γ и λ_1 в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом. Было определено снижение концентрации обоих белков, однако исследование было проведено на ограниченном числе наблюдений (15 человек), и в его дизайн не входил анализ интерферонов I типа [1].

Целью настоящей работы стала оценка содержания интерферонов всех трех типов в сыворотке крови больных опоясывающим герпесом.

Материал и методы

На базе инфекционного отделения Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток) были обследованы 50 пациентов 30–70 лет, находившихся на лечении по поводу опоясывающего герпеса (основная группа). Группу контроля сформировали 30 здоровых добровольцев. Диагноз во всех случаях был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины и верифицирован путем определения Anti-Varicella-Zoster-gE иммуноглобулина G и выявления ДНК вируса в слюне методом полимеразной цепной реакции. Сыворотка венозной крови исследовалась в первые 72 часа после появления характерных жалоб и поступления в стационар. Пациенты получали симптоматическую, противовирусную терапию (ацикловир 2000 мг в сутки). Определение уровней интерферонов β , γ , λ_1 , λ_3 и $\lambda_{1/3}$ проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым инструкциям. Результаты учитывали с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчет концентрации цитокинов осуществляли путем

построения калибровочных кривых с помощью компьютерной программы. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q_{25} , Q_{75}). Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 16. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь показателей анализировали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (ρ). Значения коэффициента корреляции от 0 до 0,3 интерпретировались как «очень слабая», от 0,3 до 0,5 – как «слабая», от 0,5 до 0,7 – как «средняя», от 0,7 до 0,9 – как «высокая» и от 0,9 до 1,0 – как «очень высокая». Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %, т.е. нулевые гипотезы отвергались в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05. Объем выполненных исследований позволил оценить результаты с достоверностью 95–99 %.

Результаты исследования

Сывороточное содержание интерферона- β , и всех λ -интерферонов при опоясывающем герпесе оказалось достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1). Было установлено наличие слабой положительной корреляции ($\rho \approx 0,4$) между уровнем интерферона- β и уровнями интерферонов $\lambda_{1/3}$, и γ , положительной корреляции средней силы ($\rho \approx 0,6$) между уровнями интерферонов γ и $\lambda_{1/3}$. (табл. 2)

Таблица 1

Содержание интерферонов в сыворотке венозной крови пациентов с опоясывающим герпесом

Группа		Содержание интерферонов, пг/мл				
		β	γ	λ_1	λ_3	$\lambda_{1/3}$
Основная	Me	0,40	18,69	10,66	4,64	1,80
	Q_{25}	0,15	9,92	1,75	0,24	1,13
	Q_{75}	5,98	27,13	35,41	42,05	14,88
Контроль	Me	21,32	14,77	96,31	208,71	27,41
	Q_{25}	9,72	11,57	38,58	183,37	20,40
	Q_{75}	41,28	23,63	203,29	241,60	46,24

Примечание: разница между основной и контрольной группами по всем интерферонам, за исключением интерферона- γ , статистически значима.

Таблица 2

Корреляция между уровнями интерферонов (ИНФ) в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом

ρ	ИНФ- β	ИНФ- γ	ИНФ- λ_1	ИНФ- λ_3	ИНФ- $\lambda_{1/3}$
ИНФ- β	1,0	0,436	0,467	-0,143	0,356
ИНФ- γ	0,436	1,0	0,067	-0,029	0,550
ИНФ- λ_1	0,468	0,067	1,0	0,346	0,014
ИНФ- λ_3	-0,143	-0,029	0,346	1,0	-0,402
ИНФ- $\lambda_{1/3}$	0,356	0,550	0,014	-0,402	1,0

Примечание: выделены ячейки с коэффициентами корреляции, имеющими статистическую значимость.

Обсуждение полученных данных

Интерферон- β , как и интерферон- α , обеспечивает противовирусную защиту организма. В исследовании С.С. Ку et al. [8] было представлено ингибирующее воздействие интерферона- α на белок IE62, ответственный за репликацию вируса. Подобные данные говорят и о влиянии интерферона- β . Однако, обратив внимание на иммуносупрессивную активность интерферона- β , которая хорошо продемонстрирована в работах, посвященных применению его препаратов при рассеянном склерозе, С.Т. Ng et al. [11] опубликовали результаты исследования об участии этого интерферона в процессе персистенции вирусных инфекций. Ими было установлено отсутствие ингибирующего влияния интерферона- β на вирус в ранний период инфекции. Кроме этого, авторами было показано усиление Т-клеточной реакции при блокировании сигнальной активности интерферона- β [11]. В настоящее время не существует доказательств, позволяющих считать высокий уровень этого цитокина маркером реактивации вируса ветряной оспы, однако есть данные о повышении титра специфических иммуноглобулинов G-антител к этому возбудителю во время лечения рассеянного склероза введением препаратов интерферона- β [12].

Ранее нами было продемонстрировано снижение уровня интерферона- γ при опоясывающем герпесе. Однако расширение основной группы пациентов позволяет говорить об отсутствии здесь достоверных различий. В работе С.К. Kim et al. [7] было показано снижение продукции интерферона- γ натуральными киллерами при данном заболевании. Связь между этими клетками и интерфероном- γ была также продемонстрирована в работе R.A. Groen et al. [6]. Интерлейкин-12 индуцирует продукцию интерферона- γ натуральными киллерами. Учитывая наши данные о том, что не у всех пациентов содержание интерферона- γ в сыворотке крови было ниже контрольных цифр, можно предположить различный отдаленный прогноз выраженности неврологических симптомов и развития постгерпетической невралгии и согласиться с мнением N.L. Baird et al. [5] о положительном влиянии интерферона- γ на выживаемость нейронов, инфицированных вирусом ветряной оспы.

Обладая структурным родством к цитокинам из семейства интерлейкина-10, по своей функциональной активности представители λ -интерферонов находятся ближе к интерферонам I типа. Впрочем, интерфероны III типа оказывают влияние на более узкий спектр клеток и, по мнению ряда исследователей, в отличие от первых обладают не прямой, а опосредованной противовирусной активностью, реализуемой через стимуляцию иммунитета [4, 9]. Полученные нами данные о снижении содержания как λ -интерферонов, так и интерферона- β в сыворотке крови, согласуются с мнением Z. Yin et al. [15] о важности аутоstimуляции плазмочитарных дендритных

клеток интерферонами I и III типов в обеспечении противовирусного иммунного ответа. Заслуживают внимания и сведения об ингибирующем влиянии повышенного сывороточного уровня цинка на концентрацию интерферона- λ_3 , что может отрицательно сказываться на прогнозе хронических вирусных инфекций [13]. Следует поддержать мнение I. Misumi и J.K. Whitmire [10] о положительном влиянии λ -интерферонов на Т-клеточный ответ при хронической инфекции. Теми же авторами был установлен факт лимитирования Т-клеточной реакции в период манифестации инфекции [10].

Различная по силе положительная корреляционная связь между тремя типами интерферонов может трактоваться с разных позиций. Учитывая, что основной продуцент интерферонов I и III типов – плазматические дендритные клетки, согласованное изменение их уровня вполне ожидаемо. Слабая корреляционная связь может быть обусловлена тем, что не все субтипы этих клеток одновременно продуцируют и λ -интерфероны, и интерфероны I типа [15].

Уровень интерферонов III типа связан с уровнем интерферона- γ более сильной связью, чем с уровнем интерферона- β . Прямое положительное влияние λ -интерферонов на уровень интерлейкина-12, а через него на содержание в крови натуральных киллеров, представленное R.A. Groen et al. [6], вероятно, служит одной из причин этой связи. В то же время слабая положительная корреляционная связь между концентрациями интерферонов β и γ скорее всего обусловлена общей клеткой-продуцентом интерферонов I и III типов, однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

Состояние системы интерферонов считается важным аспектом, обуславливающим развитие опоясывающего герпеса. Несмотря на длительную персистенцию возбудителя в организме и присутствие специфических антител в сыворотке крови до реактивации вируса активного влияния на содержание интерферонов он не оказывает. Но все же в случае развития дисбаланса противовирусная защита организма нарушается, что может привести к манифестации заболевания. Исходя из данных литературы, мы можем полагать, что абсолютное или относительное повышение уровня интерферона- β на фоне сниженного или нормального уровня интерферона- γ , при сохранном или повышенном уровне λ -интерферонов, может спровоцировать ослабление Т-клеточной реакции и таким образом послужить реактивации вируса ветряной оспы. Однако вместо ожидаемого повышения сывороточного содержания интерферонов в ответ на развитие инфекции полноценной иммунной реакции в большинстве случаев здесь не развивается. Хронический интерферонодефицит, сопровождающий опоясывающий герпес, вызывает не только сопутствующие иммунные нарушения, но и длительное вялотекущее воспаление в периферической нервной системе, что порождает предполагаемую

рядом исследователей связь между этой инфекцией и рассеянным склерозом [11].

Выводы

1. Опоясывающий герпес сопровождается выраженным дефицитом интерферонов I и III типа, без достоверных изменений уровня сывороточного интерферона- γ .
2. Выявлена положительная корреляционная связь между всеми тремя типами интерферонов в сыворотке венозной крови: слабая между уровнями интерферонов β и γ , β и $\lambda_{1/3}$ и средней силы между уровнями интерферонов γ и $\lambda_{1/3}$.
3. Повышенное содержание интерферона- γ в сыворотке крови можно считать благоприятным фактором более легкого течения опоясывающего герпеса.

Литература / References

1. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Неvezhкина Т.А. [и др.]. Уровень интерферона-лямбда-1 и интерферона-гамма в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11, № 4. С. 712–714.
2. Knysh S.V., Markelova E.V., T.A. Nevezhkina [et al.]. Serum IFN-lambda and IFN-gamma of herpes zoster patients // Russian Journal of Immunology. 2017. Vol. 11, No. 4. P. 712–714.
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.
4. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Saint Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
5. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Нагорная А.В., Сотниченко С.А. Особенности клиники и состояния врожденного иммунитета при сочетанных герпесвирусных менингоэнцефалитах у ВИЧ-инфицированных пациентов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 82–85.
6. Sklyar L.F., Markelova E.V., Nagornaya A.V., Sotnichenko S.A. Clinical features and the natural immunity state of the HIV-infected patients having herpes meningoencephalitis // Pacific Medical Journal. 2014. No. 1. P. 82–85.
7. Ank N., West H., Bartholdy C. [et al.]. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo // Journal of Virology. 2006. Vol. 80, No. 9. P. 4501–4509.
8. Baird N.L., Bowlin J.L., Hotz T.J. [et al.]. Interferon gamma prolongs survival of Varicella-Zoster virus infected human neurons in vitro // Journal of Virology. 2015. Vol. 89, No. 14. P. 7425–7427.
9. Groen R.A., Boltjes A., Hou J. [et al.]. IFN- λ -mediated IL-12 production in macrophages induces IFN- γ production in human NK cells // Eur. J. Immunol. 2015. No. 45. P. 250–259.
10. Kim C.K., Choi Y.M., Bae E. [et al.]. Reduced NK cell IFN- γ secretion and psychological stress are independently associated with herpes zoster. // PLoS ONE. Vol. 13, No 2. P. e0193299.
11. Ku C.C., Chang Y.H., Chien Y., Lee T.L. Type I interferon inhibits varicella-zoster virus replication by interfering with the dynamic interaction between mediator and IE62 within replication compartments // Cell Biosci. 2016. Vol. 6 doi: 10.1186/s13578-016-0086-6.
12. Li J., Ye L., Wang X. [et al.]. Induction of IFN-lambda contributes to TLR3-mediated HSV-1 inhibition in astrocytes // J. Neurosci. Res. 2012. Vol. 90, No. 2. P. 399–406.
13. Misumi I., Whitmire J.K. FN-lambda exerts opposing effects on T cell responses depending on the chronicity of the virus infection // J. Immunol. 2014. Vol. 192, No. 8. P. 3596–3606.
14. Ng C.T., Sullivan B.M., Teijaro J.R. [et al.]. Blockade of interferon beta, but not interferon alpha, signaling controls persistent viral infection // Cell Host Microbe. 2015. Vol. 17, No 5. P. 653–661.
15. Petersen T., Moller-Larsen A., Ellermann-Eriksen S. [et al.]. Effects of interferon-beta therapy on elements in the antiviral immune response towards the human herpesviruses EBV, HSV, and

- VZV, and to the human endogenous retroviruses HERV-H and HERV-W in multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. 2012. No. 249. P. 105–108.
13. Read S.A., O'Connor K.S., Suppiah V. [et al.]. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling // *Nature communications*. 2017. Vol 8. doi: 10.1038/ncomms15245 (2017).
14. Sen N., Arvin, A.M. Dissecting the molecular mechanisms of the tropism of Varicella-Zoster virus for human T cells // *Journal of Virology*. 2016. Vol. 90, No. 7. P. 3284–3287.
15. Yin Z., Dai J., Deng J. [et al.]. Type III IFNs are produced by and stimulate human plasmacytoid dendritic cells // *J. Immunol*. 2012. Vol. 189, No. 6. P. 2735–2745.

Поступила в редакцию 06.09.2018.

FEATURES OF INTERFERON SYSTEM IN PATIENTS WITH HERPES ZOSTER

S.V. Knysh, V.A. Malkov, E.V. Prosekova, V.K. Kovalchuk
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. Study of mediators of immune system – is one of the main immunology direction. Interferons (IFN) are the most studied group of mediators. It includes three types of IFN – I type (α , β , ω) with marked antiviral activity, II type (γ) – whose main function is immune regulation. And III type (λ_1 , λ_2 , λ_3 , and λ_4) with antitumor and antiviral activity. The aim of work: to study condition

of IFN system by evaluating the serum level of IFN's in patients with herpes zoster.

Methods. 50 patients with herpes zoster were examined. Serum was taken in first 72 hours after disease manifestation. The level of IFN- β , IFN- γ , IFN- λ_1 , IFN- λ_3 , IFN- $\lambda_{1/3}$ was determined by using specific reagents R&D Diagnostics Inc. (USA). The data were presented as a median and two quartiles (Me, Q_{25} , Q_{75}). The interrelation of indicators was estimated by the Spearman correlation coefficient.

Results. The serum level of IFN- β , IFN- λ_1 , IFN- λ_3 , IFN- $\lambda_{1/3}$ were significantly lower in patients with herpes zoster in comparison with the control group. Also, the weak positive correlation between IFN- β and IFN- $\lambda_{1/3}$, IFN- β and IFN- γ ; and medium positive correlation between IFN- γ and IFN- $\lambda_{1/3}$ were established.

Conclusions. The interferons deficiency was identified. Presumably the correlation between IFN- γ and IFN- $\lambda_{1/3}$ is due to common type of producer cell – plasmacytoid dendritic cells. In addition, the direct positive effect of IFN- λ on interleukin-12 (IL-12) and on NK-cells through IL-12 cause positive effect of IFN- λ to IFN- γ . Disbalance in interferons ratio – one of the potent factors of varicella zoster virus reactivation. In addition, the high serum level of IFN- γ is a factor of mild course of disease.

Keywords: *interferons, herpes zoster*

Pacific Medical Journal, 2018, No. 4, p. 34–37.

УДК 616.248–056.43:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.37–40

Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой

Е.В. Просекова, А.И. Турянская, В.А. Сабыныч

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Приведена оценка показателей Th17 субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови, сывороточного содержания интерлейкинов 17А и 17F и анализ особенностей функционирования системы интерлейкина-17 при аллергическом воспалении у детей с бронхиальной астмой и здоровых сверстников. Представлены сравнительные данные особенностей функционирования системы интерлейкина-17 и взаимосвязей с сывороточным содержанием общего и специфического иммуноглобулина Е, количеством эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови и назальном секрете у детей с бронхиальной астмой и детей с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, аллергический ринит, цитокины, лейкоциты*

Система цитокинов участвует в реализации физиологических и патофизиологических реакций организма, модулирует локальные и системные механизмы защиты и обеспечивает согласованные действия иммунной, эндокринной и нервной системы в иммунном ответе и реакциях воспаления [1, 2, 6]. Интерлейкины семейства 17 регулируют экспрессию различных воспалительных медиаторов (включая цитокины, хемокины и молекулы адгезии), в патогенезе иммунных и воспалительных реакций [4, 5, 10, 11, 14, 15]. Интерлейкин (ИЛ)-17 – регуляторный гомодимерный цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, который связывается рецепторами широкого круга клеток, включая покоящиеся Т-клетки и стимулирует секрецию ряда цитокинов фибробластами, пролиферацию Т-клеток, дифференциацию нейтрофилов и активирует макрофаги [6, 7, 9, 11].

Просекова Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ТГМУ; e-mail: pros.ev@mail.ru

В формировании воспаления при бронхиальной астме важная роль отводится дисбалансу хелперных субпопуляций Т-лимфоцитов – Th1/Th2, Th17, Th9 и T_{reg}, влияющих на разные аспекты воспаления и бронхиальную гиперреактивность. Th17-субпопуляция и тучные клетки способны секретировать ИЛ 17А и 17F, а ИЛ-17Е секретируется Th2-лимфоцитами. ИЛ-17А и ИЛ-17F наиболее близкие гомологи, оказывающие воспалительные эффекты, вызывающие продукцию моноцитарного хемотаксического протеина-1 и макрофагального воспалительного протеина-2 [12]. Взаимодействие ИЛ-17 и γ -интерферона на клетках-мишенях влияет на провоспалительные функции Th17-клеток. Последние помимо противовоспалительного эффекта обладают способностью к модуляции иммунного ответа и продуцируют два представителя семейства ИЛ-17: ИЛ-17А и ИЛ-17F. ИЛ-17 усиливает адгезию Т-лимфоцитов и Т-клеточную цитотоксичность [5, 8, 10–14]. S. Nakae et al. [13] отметили слабую выраженность или