УДК 616.6–006.6

ФНО-ЗАВИСИМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АПОПТОЗА ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хараева З. Ф., Кузьмицкая Е. Ф., Шевченко А. А., Акаева С. А.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, irafe@yandex.ru

Проведено исследование ФНО (фактор некроза опухоли) –зависимых путей апоптоза у пациентов с папилломавирусной инфекцией разного онкогенного риска. Среди изученных групп пациентов наиболее снижена возможность организма элиминировать интегративный вирус у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска (16,18 типа), что выявлено по сниженному уровню sFasL и TRAIL. Уровень sFas и TRAIL коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволяет использовать их в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

Ключевые слова: апоптоз, папилломавирусная инфекция, фактор некроза опухоли.

TNF-DEPENDENT WAYS OF APOPTOSIS OF PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS

Kharaeva Z. F., Kuzmitskaya E. F., Shevchenko A. A., Akaeva S. A.

Kabardino-Balkarien State University of H. M. Berbekov's name, Nalchik, irafe@yandex.ru

The investigation of TNF-dependent apoptosis process of patients with papillomavirus infections was studied. The most decreased possibilities of organism to eliminate virus-infected cells by apoptosis in the case of 16,18 types of papillomavirus infections was obtained. The sFas and TRAIL levels correlats with severity of infections processes.

Keywords: apoptosis, papillomavirus infections, tumor necrosis factor.

Инфекция вирусами папилломы человека достаточно широко распространена среди населения и у подавляющего большинства женщин проходит бессимптомно. Этиологию неопластических заболеваний шейки матки в настоящее время многие связывают с инфицированием ее тканей вирусом папилломы [5]. Апоптоз (программируемая гибель клетки) при интегративной вирусной инфекции высокого онкогенного риска, такой, как папилломавирусная инфекция (ВПЧ), является одним из защитных механизмов [4]. Существует несколько механизмов запуска апоптоза, в том числе через рецепторы к иммуноцитокинам (ФНО-α) и через специфические «рецепторы смерти». Семейство ФНО, кроме ФНО-α и β, включает Fas (CD95), FasL, TRAIL, CD40L, CD27L, OX30L, DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2) и др. [1,3]. ФНО-α — один из основных цитокинов, способных оказывать прямое повреждающее действие на клетки-мишени,

а также является индуктором апоптоза и воспринимается рецепторами, по структуре напоминающими Fas [1]. При некоторых хронических вирусных инфекциях выявлены изменения уровня ФНО-α, коррелирующие с тяжестью течения заболевания [2]. Целью исследования было определить уровень системных и локальных показателей ФНО-α, sFas, и TRAIL у больных с папилломавирусной инфекцией разного онкогенного риска в динамике инфекционного процесса на фоне проводимой стандартной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты (94 человека в возрасте от 19 до 44 лет, 16 мужчин, 78 женщин) с папилломавирусной инфекцией человека (ВПЧ) в сыворотке крови и отделяемом половых органов, у которых исследовали уровень ФНО-α, sFas и TRAIL. Группа подразделялась на 2 п/гр.: а) с ВПЧ высокого онкогенного риска 16,18 типов — 54 человека (муж. — 5; жен. — 49); б) с ВПЧ низкого онкогенного риска 10,13 типов — 40 человек (муж. — 11; жен. — 29). У пациентов ВПЧ-инфекция подтверждалась ПЦР-анализом. В группу контроля вошли 30 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПЧ-16,18, ВПЧ-10,13 типам и другим хроническим вирусным инфекциям. Оценку содержания сывороточного и локального растворимого Fas-рецептора (sFas) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартной тест-системы human sAPO-1/Fas ELISA BMS245 (Bender MedSystems, USA). Уровень TRAIL измеряли с использованием тест-системы human TRAIL ELISA (Biosource, USA). Исследование уровня ФНО-α проводили с помощью тест-системы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Все пробы исследовались в динамике (в течение 30 дней): с момента поступления в стационар и спустя месяц после проводимой комплексной терапии (с подключением ациклических нуклеозидов и иммуномодуляторов — препараты интерферонов, индукторы интерферонов). Статистическую обработку проводили стандартными методами.

Результаты

Для оценки активности апоптоза были исследованы ФНО-зависимые лиганды TRAIL, sFas, ФНО-α у пациентов с папилломавирусной инфекцией разного онкогенного риска. При поступлении в стационар у пациентов с ВПЧ-16, 18 типа высокого онкогенного риска уровень ФНО-α в отделяемом половых органов увеличен на 15,4± 0,5% у женщин и на 13,3± 0,5% у мужчин. На 30-е сутки терапии уровень ФНО-α в локальном биологическом материале нормализуется. Существенное повышение концентрации — на 94,4± 8,5% и отсутствие динамики на фоне терапии наблюдалось в этой же п/группе пациентов (ВПЧ-16, 18 типа) в сыворотке крови. У женщин и мужчин с ВПЧ-10, 13 типа низкого онкогенного риска локальные показатели ФНО-α сопоставимы с показателями донорской группы как при поступлении в стационар, так и после 30 дней лечения. Системные показатели ФНО-α у пациентов с низким онкогенным риском при поступлении выше на 111,1±10,5%, а через 30 суток на 105,6± 4,5% относительно контроля. Таким образом, локальный уровень ФНО-α практически не изменен ($p>0,05$), что свидетельствует, во-первых, об отсутствии воспаления и,

во-вторых, может служить одной из причин снижения активности апоптоза, так как в рецепторзависимом пути запуска апоптоза задействована группа ФНО-рецепторов. Уровень sFas понижен на 25,0±0,5% при поступлении, на 20,0±2,5% после терапии в вагинальном отделяемом у пациентов с ВПЧ — 16,18. В уретральном отделяемом sFasl в момент рецидива снижен на 30,7±2,5% и на 23,0±0,5% после лечения. Системный показатель sFasl ниже контроля на 21,6±1,5% и понижается на фоне терапии на 24,0±0,5%. Положительная динамика локального sFasL наблюдается у женщин с ВПЧ-10,13: ниже на 25,5±0,5% при поступлении, после терапии стал выше на 10,5±1,5% относительно донорской группы ($p<0,05$). Тогда как системный уровень sFasl и локальный у мужчин равен уровню донорской группы до и после лечения. Сниженное количество sFas приводит к уменьшению возможности клетки запустить апоптоз, что увеличивает жизнеспособность вируса. Локальные и системные концентрации TRAIL у больных с ВПЧ высокого онкогенного риска существенно снижены (на 58–64%, на 55%, соответственно) ($p<0,001$) и не нормализуются, несмотря на проведенную терапию. У больных с ВПЧ низкого онкогенного риска как локальные, так и системные показатели до и после лечения в пределах нормы. Отсутствие TRAIL-рецепторного апоптоза может быть одной из причин онкогенеза.

Вывод

Среди изученных групп пациентов наиболее снижена возможность организма элиминировать интегративный вирус у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска (16,18 типа), что выявлено по сниженному уровню sFasL и TRAIL. Уровень sFas и TRAIL коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволяет использовать их в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

Работа выполнена при поддержке гранта НК-193П Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

Список литературы

1. Барышников. А. Ю. и др. Иммунологические проблемы апоптоза. — М.:УРСС, 2002.— 327 с.

2. Хараева З. Ф., Аппаева Б. Т. Маркеры апоптической активности при герпетической инфекции // Цитокины и воспаление.– 2008. — Т. 7. — №3. — С. 34–35.

3. Bodmer J. TRAIL receptor-2 signals apoptosis through FADD and caspase-8 // Nature Cell Biology.— 2000.— V. 2.— P. 241–243.

4. Hardwick J. M. Virus-induced apoptosis // Adv. Pharmacol.–1997.— V. 41.— P. 295–336.

5. Kim C. Y. Selection of human cervical epithelial cells that possess reduced apoptotic potential to low-oxygen conditions/C. Y. Kim, M. H. Tsai, C. Osmanian et al // Cancer Res.— 1997.— V. 57, №19.— P. 4200–4204.