

УДК 618.146–002–06:616–006.52:616–002.181:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.57–59

Изменение уровня провоспалительных цитокинов у женщин с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией

Т.А. Неужкина¹, М.С. Тулупова², Л.С. Матюшкина¹, А.А. Потапенко²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),² Российский университет дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Оценивали содержание интерферона- γ (ИФН- γ) и интерлейкинов (ИЛ) 13 и 17 в сыворотке крови 38 пациенток с папилломавирусной инфекцией, в т.ч. 18 – с остроконечными аногенитальными кондиломами. Уровни ИФН- γ и ИЛ-17 повышались, однако достоверных различий между группами обследованных при разных клинических вариантах папилломавирусной инфекции выявлено не было. Уровень ИЛ-13 у женщин с аногенитальными кондиломами оказался вдвое выше, чем у больных без аногенитальных кондилом. Делается вывод, что высокое содержание ИЛ-13 в сыворотке крови при папилломавирусной инфекции может служить маркером стойкой воспалительной реакции, сопровождающей развитие кондилом.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, интерферон, интерлейкины

Папилломавирусная инфекция признана одной из самых распространенных инфекций, способных передаваться половым путем, и выявлена у 30,3 % населения европейской части России. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 500 000 тысяч новых случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ). Интерес к изучению данной патологии продолжает расти, так как она представляет собой социально значимую проблему из-за онкогенного воздействия вируса. Так, у 95 % женщин репродуктивного возраста с фоновыми, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки в биоптатах выявляется ВПЧ [2, 4, 10]. Однако, у некоторых пациентов, благодаря активации клеточного и гуморального иммунитета, инфицирование ВПЧ не приводит к изменениям органов половой сферы и проходит в виде бессимптомного носительства или элиминируется самостоятельно. Таким образом, инфицирование с последующим развитием ВПЧ-ассоциированных заболеваний возникает у иммунокомпromетированных людей.

В настоящее время актуальность научных исследований в области иммунологии при вирусных поражениях направлена на изучение типа иммунного ответа. Одними из основных цитокинов, влияющих на распознавание, элиминацию и деградацию вируса, считаются интерферон- γ (ИФН- γ) и интерлейкины (ИЛ) 13 и 17. Соотношение данных цитокинов определяет тип иммунного ответа и, соответственно, клиническое течение вирусного заболевания.

ИФН- γ относится к семейству белков, запускающих межклеточные взаимодействия и обеспечивающих процессы иммунорегуляции. Нарушения выработки ИФН- γ может вести к прогрессированию патологического процесса. Однако единое мнение авторов о динамике уровня этого цитокина при вирусных заболеваниях отсутствует. Так, имеются данные о снижении

интенсивности его синтеза и секреции при ВПЧ-инфекции. В противовес этому, И.Н. Зуйкова и А.Е. Шульженко [5] показали, что до лечения патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, содержание ИФН- γ у всех пациенток исходно было высоким. Л.Д. Андосова и др. [1] выделили разные варианты иммунных нарушений у женщин с папилломавирусной инфекцией: у категории «инфицированные ВПЧ», зафиксировано повышение содержания ИФН- γ в цервикальном секрете и сыворотке крови, тогда как при интегративной форме инфекции у пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки было зарегистрировано снижение уровней этого цитокина.

ИЛ-17 – Т-лимфоцитарный цитокин, действующий на различные типы клеток. Его участие в иммунном ответе обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов. Однако повышение экспрессии этого цитокина может приводить к воспалительным реакциям, в которые вовлекаются и другие цитокины и хемокины [7]. Т. Kuwabara et al. [14] продемонстрировали индукцию ИЛ-17 выработки хемокинов, определяющих движение и миграцию гранулоцитов и усиливающих экспрессию молекул клеточной адгезии на поверхности мембран фибробластов и кератиноцитов.

ИЛ-13 – регуляторный полипептид, который синтезируется Т-хелперами и цитотоксическими лимфоцитами, его могут синтезировать активированные В-лимфоциты, эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Данный цитокин оказывает стимулирующее влияние на биосинтез сосудистых молекул клеточной адгезии. Одной из его основных функций считается стимуляция дифференцировки активированных антигеном наивных Т-хелперов в направлении Т-хелперов 2-го типа и подавление синтеза ИФН- γ . Будучи фактором дифференцировки лимфоцитов, ИЛ-13 поддерживает становление гуморального иммунного ответа, но его гиперпродукция способствует развитию неэффективной реакции при вирусных инфекциях [12, 15].

Противоречивость данных литературы предопределяет необходимость дополнительных исследований цитокинового профиля у женщин с цервикальной патологией, ассоциированной папилломавирусной инфекцией.

Материал и методы

Обследованы 38 пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ (средний возраст 26,2 года). Женщин условно разделили на две группы:

1-я группа – 20 пациенток без остроконечных аногенитальных кондилом,

2-я группа – 18 пациенток с остроконечными аногенитальными кондиломами.

Контролем послужили результаты обследования 10 практически здоровых женщин-добровольцев (средний возраст – 29,5 года).

Определение уровней ИФН- γ , ИЛ-17 и ИЛ-13 в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуоферментного анализа. Учет результатов выполняли с помощью иммуоферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчет концентрации цитокинов осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS v. 16. Уровни цитокинов выражали в виде средних величин и их стандартных отклонений. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для проверки наличия взаимосвязи между величинами применяли критерий χ^2 . Уровень достоверной вероятности был задан равным 95 %.

Результаты исследования

У представительниц 1-й и 2-й групп наблюдения было установлено достоверное повышение уровней всех исследованных цитокинов в сыворотке крови. Однако достоверных различий в содержании ИФН- γ и ИЛ-17 между группами обследованных при разных клинических вариантах папилломавирусной инфекции выявлено не было. Уровень ИЛ-13 был достоверно выше контроля в сыворотке венозной крови всех пациенток, и в то же время во второй группе его содержание было вдвое выше, чем в первой (табл.).

Обсуждение полученных данных

Повышение уровня ИФН-гамма в основных группах наблюдения по сравнению с группой контроля было двукратным. Это позволяет говорить об активации натуральных киллеров, Т-хелперов 1-го типа и макрофагов при папилломавирусной инфекции независимо от клинических особенностей заболевания. Полученные данные согласуются с результатами исследования Л.В. Пузыревой и А.Д. Сафонова [11], где

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови 38 женщин с папилломавирусной инфекцией

Цитокин	Уровень в сыворотке крови, пг/мл		
	Контроль	1-я группа	2-я группа
ИФН-гамма	10,1±0,9	18,9±8,1 ^а	20,1±9,1 ^а
ИЛ-17	1,2±0,5	8,2±1,4 ^а	7,3±0,4 ^а
ИЛ-13	8,6±1,3	28,2±7,6 ^а	73,1±11,0 ^{а, б}

^а Разница с группой контроля статистически значима.

^б Разница с 1-й группой статистически значима.

на примере оппортунистических инфекций было продемонстрировано повышение уровня ИФН- γ , что приводило к активации клеточных реакций иммунитета.

Повышенное содержание в сыворотке крови ИЛ-17 считается одним из основных факторов защиты организма от бактериальных и вирусных инфекций [11]. Этот цитокин способствует миграции нейтрофилов в воспалительную зону и стимуляции каскада цитокинов, направленного на элиминацию патогена. В исследовании И.А. Булатовой [3] на примере хронического гепатита С было показано, что возрастание уровня ИЛ-17 регистрировалось лишь у 14 % больных. ИЛ-17 также осуществляет взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом [13]. Считают, что его высокое содержание в сыворотке крови женщин с остроконечными аногенитальными кондиломами можно отнести к факторам высокого онкогенного риска [6].

Результаты настоящего исследования противостоят данным, полученным И.Н. Кизей [7], которая в своей диссертационной работе показала, что стимуляция экспрессии интерферона-гамма на фоне активации клеточного иммунитета развивается напрямую с необходимой для реализации эффективного противовирусного ответа супрессией синтеза ИЛ-13.

ИЛ-13 имеет схожие биологические эффекты с интерлейкином-4, однако при воспалительных процессах уровень последнего, как правило, снижается, а уровень интерлейкина-13 – нет [12]. Последний принимает участие в иммунных реакциях, будучи модулятором активности моноцитов и В-клеток, но в отличие от интерлейкина-4 напрямую не влияет на Т-лимфоциты [13]. На нашем материале определено, что увеличение уровня интерлейкина-13 в сыворотке крови более 38 пг/мл сопряжено с сочетанными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции – хроническим цервицитом и остроконечными кондиломами ($\chi^2 = 27,686$, $df = 1$, $p < 0,001$).

Таким образом, повышение концентраций исследованных цитокинов в сыворотке венозной крови свидетельствовало об активации иммунной системы. Организм на данной стадии патологического процесса пытается элиминировать патогены путем усиления продукции и секреции биологически активных веществ, что играет важную роль в процессах саногенеза организма. Высокое содержание интерлейкина-13 в сыворотке крови при папилломавирусной инфекции

может служить маркером стойкой воспалительной реакции, сопровождающей развитие кондилом, и таким образом косвенно указывать на тип папилломавирусной инфекции. Подобное заключение требует дополнительных исследований.

Литература / References

- Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Роль факторов местного иммунитета в манифестации ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 95–97.
- Andosova L.D., Kontorshchikova K.N., Shakhova K.A. Role of local immune system factors in manifestation of HPV-associated lesions of uterine neck // Medical Almanac. 2016. No. 5. P. 95–97.
- Брико Н.И., Лопухов А.Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 2. С. 10–15.
- Briko N.I., Lopukhov A.D. The need to control HPV-related diseases // Epidemiology and Vaccine Prevention. 2017. Vol. 16, No. 2. P. 10–15.
- Булагова И.А. Исследование интерлейкина-17 и полиморфизма гена интерлейкина-17F (RS763780) при хроническом гепатите С // Пермский мед. журнал. 2014. Т. 31, № 1. С. 103–108.
- Bulatova I.A. Investigation of interleukin-17 and interleukin-17F gene (RS763780) polymorphism in chronic hepatitis C // Perm Medical Journal. 2014. Vol. 31, No. 1. P. 103–108.
- Джалалова П.М., Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Лапочкина Л.П. Роль локального оксидативного стресса в патогенезе интраэпителиальной дисплазии и рака шейки матки // Исследования и практика в медицине. 2016. Т. 3 (спецвыпуск). С. 68–69.
- Dzhalalova P.M., Tomilova P.M., Aleksahina E.L., Lapochkina N.P. The role of local oxidative stress in the pathogenesis of intraepithelial dysplasia and cervical cancer. // Research n Practical Medicine Journal. 2016. Vol. 3 (Supl.). P. 68–69.
- Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 2. С. 54–60.
- Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies // Effective Pharmacotherapy. 2013. No. 2. P. 54–60.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
- Ketlinsky S.A., Simbircev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
- Кизей И.Н. Состояние цитокинового статуса при папилломавирусной инфекции кожи и патогенетическое обоснование методов лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2010. 22 с.
- Kizey I.N. The state of cytokine status in papillomavirus infection of skin and pathogenetic reason of treatment methods: Thesis of PhD. Vladivostok, 2010. 22 p.
- Маркеева Д.А. Особенности гуморального звена иммунитета у женщин и мужчин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, в зависимости от вирусной нагрузки // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 12. С. 23–26.
- Markeeva D.A. The features of humoral immunity for women and men who have HPV with high oncogenic risk depending on viral load // Health & Educational Millenium. 2016. Vol. 18, No. 12. P. 23–26.
- Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 15–20.
- Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Dolgoplov M.S. Interleukin-17 family in atopy and allergic diseases // Pacific Medical Journal. 2018. No. 2. P. 15–20.
- Протасов А.Д., Тезиков Ю.В., Костинов М.П. [и др.]. Сочетанное применение вакцинации и иммунопрепарата в достижении длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 3. С. 60–66.
- Protasov A.D., Tezikov Yu.V., Kostinov M.P. [et al.]. Combined use of vaccination and immunotherapy drugs to achieve a long-term clinical remission in patients with chronic HPV-infection manifested in condyloma accuminata of the anogenital area // Epidemiology and Vaccine Prevention. 2016. No. 3. P. 60–66.
- Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекции и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 103–108.
- Puzrygova L.V., Safonov A.D. Genetic polymorphism of cytokines: past and future // Russian Journal of Infection and Immunity. 2016. Vol. 6, No. 2. P. 103–108.
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.
- Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of diseases rights. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
- Тепикина Е.Н. Значение интерлейкина-17 в диагностике и лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2011. 24 с.
- Tepikina E.N. The role of interleukin-17 in diagnosis and treatment of different variants of juvenile idiopathic arthritis of children and adolescents: Thesis of PhD. Samara, 2011. 24 p.
- Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases // Mediators of Inflammation. 2017. Vol. 2017. Article ID 3908061. 11 p.
- Moerman-Herzog A., Nakagawa M. Early defensive mechanisms against Human Papillomavirus infection // Clin. Vaccine Immunol. 2015. Vol. 22, No. 8. P. 850–857.

Поступила в редакцию 08.10.2018.

CHANGES IN THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH DISEASES OF THE CERVIX UTERUS ASSOCIATED HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

T.A. Nevezhkina¹, M.S. Tulupova², L.S. Matyushkina¹, A.A. Potapenko²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladovostok 690002 Russian Federation), ² RUDN University (6 Mikluho-Maklaya St. Moscow 117198 Russian Federation)

Objective. The content of interferon- γ (IFN- γ) and interleukins (IL) 13 and 17 in the serum of women with human papillomavirus infection was examined.

Methods. 38 patients with chronic cervicitis associated with human papillomavirus infection (average age 26.2 years), including 18 – with pointed anogenital warts were observed. The control group – 10 healthy female volunteers. Cytokine levels were determined using specific reagents from R&D Diagnostics Inc. (USA) by the sandwich method of enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The levels of IFN- γ and IL-17 in the serum increased, however, no significant differences between the groups examined in various clinical variants of human papillomavirus infection were found. The level of IL-13 in women with anogenital warts was twice as high as in patients without anogenital warts.

Conclusions. The increase in the content of all cytokines presented in the study in the serum testified to the activation of the immune system. The high content of IL-13 in human papillomavirus infection can serve as a marker of a persistent inflammatory reaction that accompanies the development of warts.

Keywords: papillomavirus infection, pointed genital warts, interferon, interleukins