

УДК 578.27: 612.017.11

3.1.6 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.19

**СДВИГИ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
У IgG-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ К ГЕРПЕСНОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ****© Караваяева Т.М., Максименя М.В., Епифанцева Н.В., Паршина А.А., Скобова Ю.В.,
Чикичева Е.А., Чикичева М.А.***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672000,
Чита, ул. Горького, 39а**Резюме*

Цель. Изучить уровень общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-10) в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к микст-инфекции: цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра.

Методика. В сыворотке крови лиц с выявленными IgG к герпесной микст-инфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра) методом иммуноферментного анализа определен уровень общего IgG, общего IgA, общего IgM, TNF- α , IL-1 β , IL-10.

Результаты. В сыворотке крови IgG-позитивных лиц (IgM-) к герпесной микст-инфекции при отсутствии клинических проявлений в сравнении с людьми, у которых не выявлены антитела к данным вирусам, регистрируются низкие концентрации иммуноглобулинов (общих IgM, IgA, IgG), и высокий уровень провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов.

Заключение. У IgG-позитивных лиц одновременно к нескольким герпесвирусам даже при отсутствии клинических проявлений наблюдаются некоторые молекулярные изменения в иммунной системе.

Ключевые слова: герпесвирусы, вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, микст-инфекция, иммуноглобулины, цитокины

IMMUNE MOLECULAR BIOMARKERS SHIFTS IN HERPES MIXED INFECTION IgG-POSITIVE INDIVIDUALS**Karavaeva T.M., Maximenya M.V., Epifantseva N.V., Parshina A.A., Skobova J.V.,
Chikicheva E.A., Chikicheva M.A.***Chita State Medical Academy, Gorky St., 39a, 672000, Chita, Russia**Abstract*

Objective. Quantification of the serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-10) in herpes-mixed-infection-IgG-positive individuals.

Methods. We measured the total serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-10) in herpes-mixed infection-IgG-positive individuals (herpes simplex, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus) without any clinical manifestation using ELISA method.

Results. We revealed low total serum immunoglobulins and higher proinflammatory (TNF- α , IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines level in herpes-mixed infection-IgG-positive individuals without clinical manifestation in comparison to herpes-mixed infection-IgG-negative individuals.

Conclusion. Variations of immune biomarkers can be observed in simultaneous infection with different Herpes viruses though the absence of clinical symptoms.

Keywords: Herpes-viruses, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, mixed-infection, immunoglobulins, cytokines

Введение

В последние годы особое положение в структуре инфекционных болезней занимают герпетические инфекции, характеризующиеся широким распространением, высокой частотой вирусоносительства, атипичным течением и разнообразной клинической картиной. Эти инфекции встречаются в виде моно-, микст- и коинфекций и могут протекать бессимптомно (латентно) как в острой, так и в хронической персистирующей форме с рецидивирующим течением, а также в виде атипичной хронической активной инфекции [5]. Вирусы герпеса поражают практически все органы и системы организма человека, способствуя развитию внутриутробной инфекции плода, неопластических процессов, а также возникновению других патологий, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, менингит, энцефалит, гепатит, пневмония и многие другие [7].

Особенность течения заболевания состоит в том, что герпесвирусы способны не только персистировать, но и репродуцироваться в иммунных клетках, обуславливая их гибель и снижение функциональной активности, что обеспечивает длительное нахождение патогена в организме человека с формированием пожизненной иммуносупрессии [2]. Многие механизмы ответа на внедрение герпесвирусной инфекции схожи, но при этом описаны некоторые особенности реагирования макроорганизма на отдельные представители вирусов герпеса [13], при этом, остаются малоизученными иммунные показатели у лиц, перенесших микст-инфекцию, в отсутствие её клинических проявлений.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-10) в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к микст-инфекции: цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра.

Методика

Контрольная группа состояла из 12 относительно здоровых IgG, IgM-отрицательных лиц к вирусам герпеса в возрасте от 17 до 30 лет (6 мужчин и 6 женщин). Исследуемая группа: 15 человек без клинических проявлений герпес-вирусной патологии, с выявленными в сыворотке крови IgG (IgM-) к микст-инфекции (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) в сопоставимом соотношении по полу и возрасту с контролем. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки), исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Критериями исключения из групп исследования являлись: острая патология инфекционного и неинфекционного генеза; хронические заболевания в стадии обострения; хронические заболевания в стадии декомпенсации; наличие в анамнезе перенесенных острых заболеваний с выраженной клинической картиной в течение последнего месяца, беременность.

Уровень иммуноглобулинов (общего IgG, общего IgM, общего IgA) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-10) в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов ИФА-БЕСТ (Россия).

Статистический анализ данных полученных результатов проведен с помощью программ Microsoft Excel, Biostat. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей), для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применен критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В сыворотке крови IgG-позитивных лиц к микст-инфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра) наблюдаются более низкие цифры концентраций иммуноглобулинов по сравнению с контролем: общего IgM в 1,6 раза, общего IgA в – 1,9 раза, общего IgG в – 1,6 раза (табл. 1).

Таблица 1. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у IgG-положительных лиц к герпесной микстинфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра)

Параметры/группы мг/мл	Контроль (n=12)	IgG-положительные лица (n=15)
Общий IgM	1,891 (1,413; 2,194)	1,192 (0,933; 1,384), p=0,010
Общий IgA	2,672 (1,681; 2,743)	1,363 (1,182; 1,578), p=0,010
Общий IgG	14,237 (12,875; 5,131)	8,701 (7,663; 10,812), p<0,001

Примечание: n – число обследованных лиц; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем

При исследовании уровня цитокинов в сыворотке крови установлено, что их величины, напротив, превышают контрольные: IL-1 β в 2,9 раза, IL-10 в 1,8 раза; регистрируются цифры TNF- α , в то время как у IgG, IgM-отрицательных лиц к герпес-вирусам данный цитокин в большинстве случаев не определяется (табл. 2).

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови у IgG-положительных лиц к микстинфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра)

Параметры/группы пг/мл	Контроль (n=12)	IgG-положительные лица (n=15)
TNF- α	0,000 (0,000; 0,063)	0,819 (0,101; 3,056), p=0,034
IL-1 β	1,099 (0,499; 1,501)	3,275 (1,523; 5,558), p=0,003
IL-10	0,012 (0,011; 0,011)	0,022 (0,013; 0,052), p=0,022

Примечание: n – число обследованных лиц; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем

Возможно, выявленные различия концентраций иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови у IgG-положительных лиц относительно людей IgG, IgM-отрицательных к герпес-инфекции связано с длительным присутствием вирусов в тканях, не подлежащих иммунному надзору, чему способствует вирусиндуцированная иммуносупрессия. Так, возбудители герпеса способны снижать экспрессию как самих антител, так и антигенов МНС I и II классов, молекул адгезии лейкоцитов ICAM-1 и LFA3 [4]. Выявлено: цитомегаловирус подавляет гуморальный иммунный ответ путем генерации трех белков, кодируемых генами TRIL11/IRL11, UL119-UL118 и RL13, которые имеют функциональные свойства рецепторов Fc γ R. Вирусные Fc γ R, по существу, нейтрализуют константную область IgG-антител [8]. Вирус Эпштейна-Барра способен стимулировать продукцию IL-1, IL-6 с помощью собственного белка gp350/220 с увеличением притока В-лимфоцитов в очаг инфекции, что расширяет возможности для их заражения с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни [1].

Более высокие цифры как провоспалительных (IL-1 β , TNF- α), так и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови лиц с выявленными IgG к герпесвирусам, возможно, обусловлены некоторой напряженностью иммунной защиты. За секрецию IL-1 β , TNF- α ответственны многие клетки [3], в том числе и Natural Killer T-cell, которые сохраняют мРНК для трансляции этих белков еще до активации антигенами [10]. Продукция IL-10 может являться регулирующим фактором в условиях экспрессии провоспалительных веществ, так как его основная роль заключается в подавлении избыточной активности иммунной протекции. При этом, герпесная инфекция самостоятельно стимулирует его генерацию, активируя Treg-клетки, а именно Tr1-субпопуляцию [6]. Установлено также, что ВЭБ кодирует белок BGRFI, гомологичный интерлейкину-10 человека, и повторяющий его аминокислотный состав [1]. Вероятно, вирусы используют этот путь, чтобы уклониться от иммунного ответа и установить постоянные / латентные инфекции.

Стоит отметить то, что изученные цитокины являются как молекулами защиты макроорганизма, так и активными участниками формирования герпес-ассоциированных осложнений: нейродегенерации [11], дисфункции плаценты и мертворождения [9], опухолевого процесса [12] и других.

Выводы

1. В сыворотке крови IgG-положительных лиц (IgM-) к герпес-микстинфекции по сравнению с IgG, IgM-отрицательными людьми регистрируется низкий уровень иммуноглобулинов (общих IgM, IgA, IgG).
2. Уровень провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови IgG-положительных лиц (IgM-) к герпесной микстинфекции возрастает относительно IgG, IgM-отрицательных людей.

Литература (references)

1. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции // *Детские инфекции*. – 2014. – №2. – С. 28-33. [Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Volkova A.V. *Detskie infektsii*. Children's infections. – 2014. – N2. – P. 28-33. (in Russian)]
2. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – №27(5). – С. 76-84. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84 [Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2018. – N27(5). – P. 76-84. (in Russian)]
3. Караваева Т.М., Хышиктуев Б.С., Фалько Е.В. и др. Патогенетические взаимосвязи обмена высших жирных кислот и цитокинового профиля в пораженных участках кожи при псориазе. // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2014. – №1. – С. 65-70. [Karavaeva T.M., Khyshiktuev B.S., Fal'ko E.V. i dr. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2014. – N1. – P. 65-70. (in Russian)]
4. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Иммунные изменения в периферической крови беременных, перенесших обострение в период гестации герпес-вирусной инфекции // *Современные проблемы науки и образования*. – 2010. – №2. – С. 68-74. [Lutsenko M.T., Solov'eva A.S. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2010. – N2. – P. 68-74. (in Russian)]
5. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ациентов с герпетической инфекцией // *Забайкальский медицинский вестник [Электронный журнал]*. – 2015 – №1. – С. 18-23. URL. <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/1/4.pdf>, дата обращения 05.12.2019. [Lyuboshenko T. M. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik [Elektronnyi zhurnal]* TRANS-Baikal medical Bulletin [Electronic journal]. – 2015 – N1. – P. 18-23. URL. <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/1/4.pdf> (in Russian)]
6. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 9(1). – С.19-22. [Nagoev B.S., Kambachokova Z.A. *Infektsionnye bolezni*. Infectious disease. – 2011. – N9(1). – P.19-22. (in Russian)]
7. Сижажева А.М., Сижажева А.Л. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции методом ПЦР // *Международный научный журнал "Инновационная наука"*. – 2015 – №12. – С. 286-289. [Sizhazheva A.M., Sizhazheva A.L. *Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal "Innovatsionnaya nauka"*. International scientific journal "Innovative science". – 2015 – N12. – P. 286-289. (in Russian)]
8. Anna Aiello, Giulia Accardi, Giuseppina Candore et al. Role of Immunogenetics in the Outcome of HCMV Infection: Implications for Ageing // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – N20(3). – P. 685. DOI:10.3390/ijms20030685
9. Chan G., Stinski M.F., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus-induced upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 on villous syncytiotrophoblasts // *Biology of Reproduction*. – 2004. – N71(3). – P. 797-803.
10. Chung B.K., Priatel J.J., Tan R. CD1d Expression and Invariant NKT Cell Responses in Herpesvirus Infections Front // *Immunology*. – 2015. – N6. – P. 312. DOI:10.3389/fimmu.2015.00312
11. D'Anna L., Abu-Rumeileh S., Fabris M. et al. Serum interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid beta deposition in Alzheimer disease patients // *Neurodegenerative Diseases*. – 2017. – N17. – P. 227-234. DOI: 10.1159/000474940
12. Millares L., Barreiro E., Cortes R. et al. Tumor-associated metabolic and inflammatory responses in early stage non-small cell lung cancer: Local patterns and prognostic significance // *Lung Cancer*. – 2018. – N122. – P. 124-130. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.06.015

13. Mogensen T.H., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2001. – N65(1). – P. 131-150. DOI:10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001

Информация об авторах

Караваяева Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Максименя Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ассистент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Епифанцева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Паршина Анастасия Анатольевна – аспирантка кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Скобова Юлия Владимировна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Чикичева Елизавета Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Чикичева Маргарита Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.