

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2019 г. С. В. Кныш¹, В. А. Малков¹, А. В. Ширяева¹,
Е. В. Байбарина²

E-mail: immunolog.vl@gmail.com

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

²ООО «Центр врачебной косметологии», Воронеж, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 12.03.2019

Хроническая герпетическая инфекция – один из наиболее распространенных факторов иммуносупрессии среди всей популяции. Отсутствие вакцины, а также единого мнения на проблему реактивации инфекции, подчеркивает важность изучения состояния иммунной системы в различные стадии заболевания. Т-клеточное звено в настоящее время является одним из наиболее перспективных участников иммунного ответа против герпесвирусной инфекции. Нами была проведена оценка состояния Т-лимфоцитов и их субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с обострением хронической герпетической инфекции. Было установлено достоверное превышение референсных значений процентного содержания Treg и более чем двукратное повышение индекса Th1/Th2.

Ключевые слова: герпес, цитокины, лимфоциты, цитометрия

DOI: 10.31857/S102872210006609-4

Адрес: 690002, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2. Телефон: 8 (423) 245-07-00

E-mail: immunolog.vl@gmail.com, patphis-vl@mail.ru

Авторы:

Кныш С.В., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Малков В.А., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Ширяева А.В., студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Байбарина Е.В., врач дерматовенеролог, директор ООО «Центр врачебной косметологии», Воронеж, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы хронической герпетической инфекции не поддается сомнению. Отсутствие, не смотря на более чем семидесятилетние опыты по созданию, эффективной профилактической или терапевтической вакцины, привело к практически повсеместному распространению альфагерпесвирусов среди попу-

ляции. Способность вирусов простого герпеса (HSV) и ветряной оспы (VZV) к латенции в организме человека с последующей реактивацией и развитием клинических проявлений является серьезной проблемой для современной иммунологии, по решению которой, в настоящее время не пришли к единому мнению. Достаточно много исследований позволяют судить о снижении эффективности иммунного ответа при реактивации вируса. С повышением доступности точной цитофлюориметрии для рутинной врачебной практики стало возможно проведение более точных и специфичных исследований для оценки иммунного статуса пациентов, вплоть до оценки содержания отдельных субпопуляций лимфоцитарного звена, – одного из перспективных направлений в процессе создания Т-клеточной вакцины против HSV. Учитывая частичную кросс-реактивность эпитопов Т-клеток между альфагерпесвирусами, можно предполагать и определенную корреляцию между клиническими проявлениями герпетической инфекции разной этиологии у одного индивида [1].

Целью данного исследования явилось определение и оценка содержания Т-лимфоцитов

и их субпопуляций у пациентов с герпетической инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 пациентов поликлинического отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока, находящихся на лечении с обострением хронической герпетической инфекции, частыми обострениями (более 6 раз в год) и слабым ответом на этиотропную терапию в анамнезе. Возраст больных составил от 40 до 70 лет ($47 \pm 5,0$). У всех пациентов диагноз был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины. Забор крови осуществлялся в первые 72 часа после появления характерных жалоб и обращения в медицинское учреждение. Пациенты получали симптоматическую и противовирусную терапию, согласно степени тяжести заболевания. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Определение субпопуляций Т-лимфоцитов Th1 и Th2 в цельной венозной крови выполняли на проточном цитофлюориметре Beckman Coulter FC500, с использованием реактивов фирм: Beckman Coulter, Invitrogen. Дифференцировка клеток происходила путем оценки продукции внутриклеточных цитокинов (IFN- γ , IL-4), при использовании предварительной инкубации с коктейлем для стимуляции (Форбол-12-мири-стат-13-ацетат совместно с иономицином), с последующим ингибированием внутриклеточного транспорта и пермеабиллизацией клеток. Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.16. Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни в рамках прикладной программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Абсолютные и относительные значения большинства исследованных клеточных элементов находятся в рамках референсных значений, как в группе пациентов с герпетической инфекцией, так и в группе контроля. Установлено достоверное повышение относительных значений Treg, а также индекса Th1/Th2 у пациентов основной группы в сравнении как с референсными значениями, так и с группой контроля.

Достоверно известно о широком спектре иммуносупрессорной активности Treg клеток. Она физиологически обусловлена в ситуации, когда целесообразно подавление провоспалительной активности Th и CTL с целью ограничения ли-

тической активности последних и уменьшения очага поражения. Однако, в случае хронической вирусной инфекции, повышенное содержание Treg позволяет судить о предполагаемой недостаточности иммуновоспалительного ответа, который способствует дальнейшей хронизации процесса и возвратному течению инфекции. Исходя из данных полученных R. Takashi et al. (2014), подавление повышенной активности Treg позволяет увеличить уровень CTL и Th1 клеток, продуцирующих интерферон-гамма (IFN- γ) у пациентов с острой герпетической экземой, что в свою очередь положительно влияет на прогноз заболевания. Иммуносупрессивная активность Treg может происходить так же и на локальном уровне, что в ряде случаев способствует реактивации HSV или VZV инфекции [4].

Учитывая отсутствие достоверных различий между уровнями IFN- γ в группе пациентов и у здоровых добровольцев и ярко выраженный дисбаланс между субпопуляциями Th в сторону преобладания Th1 лимфоцитов, ответственных за продукцию IFN- γ , можно предполагать комплексное влияние как самого вируса, обладающего широким спектром возможностей к ускользанию от иммунной системы человека [1], так и реакции иммунной системы на длительный инфекционный процесс, приводящий к функциональному истощению Т-клеток – основных продуцентов IFN- γ . Однако, существуют различные мнения на вопрос о том, какие клетки более подвержены истощению при хронической вирусной инфекции. Повышенная экспрессия белка PD-L1 и его рецептора PD-1 наблюдается во многих клетках, в т.ч. и в основных популяциях Т-лимфоцитов, что обуславливает снижение эффекторной активности CTL и CD8⁺ Т-клеток памяти. В то же время одним из основных факторов промоции экспрессии PD-L1 является IFN- γ , что приводит к снижению его синтеза по принципу обратной петли. Данный процесс истощения затрагивает и Th субпопуляции, однако, по мнению ряда авторов, данный процесс более выражен в CD8⁺ Т-лимфоцитах [3, 5].

Безусловная сложность межвидового взаимодействия вирусов герпеса и человеческого организма обуславливает многогранность изменений в состоянии элементов иммунной системы. Хронический иммуновоспалительный процесс обуславливает истощение функциональной активности Т-лимфоцитов, что влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ. Механизмы, призванные снижать литическую активность и способствовать защите орга-

низма в острый период заболевания, показываю- ют противоречивые результаты при хронизации процесса. Смещение баланса между Th1 и Th2 лимфоцитами в сторону первых позволяет судить о большем участии клеточного звена иммуните- та в патогенезе HSV инфекции, однако требует более глубокого анализа. Исходя из полученных данных, мы можем утверждать, что оценка со- стояния Т-клеточного звена является обосно- ванной при ведении пациентов с хронической герпетической инфекцией и ее последствиями и позволяет продуктивно проводить лечение за- болевания. С позиции фундаментальной науки это может поспособствовать в определении фак- торов, предрасполагающих к развитию серьез- ных осложнений герпетической инфекции, что особенно важно для VZV инфекции, ответственной за развитие опоясывающего герпеса и широ- кого спектра неврологических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Маркелова Е. В., Кныш С. В., Невежкина Т. А., Бай- барина Е. В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру. Тихоокеанский медицинский журнал, 2018; № 4, 5–9. [Markelova E. V., Knysh S. V., Nevezhkina T. A., Baibarina E. V. Alphaherpesviruses: The modern look at the viral structure. Pacific Medical Journal. 2018, 4, 5–9.]
2. Jing L., Laing K. J., Dong L., Russell R. M., Barlow R. S., Haas J. G., Ramchandani M. S., Johnston C., Buus S., Redwood A. J., White K. D., Mallal S. A., Phillips E. J., Posavad C. M., Wald A., Koelle D. M. Extensive CD4 and CD8 T Cell Cross-Reactivity between Alphaherpesvi- ruses. Journal of immunology. 2016, 196(5), 2205–2218.
3. Penaloza-MacMaster P., Kamphorst A. O., Wieland A., Araki K., Iyer S. S., West E. E., O'Mara L., Yang S., Konieczny B. T., Sharpe A. H., Freeman G. J., Ruden- sky A. Y., Ahmed R. Interplay between regulatory T cells and PD-1 in modulating T cell exhaustion and viral control during chronic LCMV infection. The Journal of experimental medicine. 2014, 211(9), 1905–18.
4. Takahashi R., Sato Y., Kurata M., Yamazaki Y., Ki- mishima M., Shiohara T. Pathological Role of Regula- tory T Cells in the Initiation and Maintenance of Ecze- ma Herpeticum Lesions. The Journal of Immunology. 2014, 192 (3), 969–978.
5. Vukmanovic-Stejic M., Sandhu D., Seidel J. A., Patel N., Sobande T. O., Agius E., Jackson S. E., Fuentes-Ducu- lan J., Suárez-Fariñas M., Mabbott N. A., Lacy K. E., Ogg G., Nestle F. O., Krueger J. G., Rustin M., Akbar A. N. The Characterization of Varicella Zoster Virus-Specific T Cells in Skin and Blood during Aging. The Journal of investigative dermatology. 2015, 135(7), 1752–1762.

FEATURES OF T-LYMPHOCYTES SUBPOPULATIONS IN CHRONIC HERPETIC INFECTION

© 2019 S. V. Knysh¹, V. A. Malkov¹, A. V. Shiraeva¹,
E. V. Baibarina²

E-mail: immunolog.vl@gmail.com

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education

«Pacific state medical university» Ministry of Health Russia, Vladivostok, Russia;

²«Center Vrachebnoi Cosmetologii», Voronezh, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 12.03.2019

The one of the most significant factor of immunosuppression is chronic herpetic infection. The absence of vaccine and unclear knowledge about reactivation's pathogenesis also emphasize the importance of ad- ditional immune response study. We research the level of T-cell subpopulations during chronic herpetic in- fection. Treg percentage in main group was exceed one's level in healthy control group. Also the significant increasing of Th1\Th2 index was examined.

Key words: herpes, cytokines, lymphocytes, cytometry

Authors:

Knysh S. V., assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Malkov V. A., assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Shiraeva A. V., student of medical faculty, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Baibarina E. V., dermatologist, company director «Center Vrachebnoi Cosmetologii», Voronezh, Russia