

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПРОЦЕССЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

© 2019 г. Т. П. Оспельникова^{1*}, О. В. Морозова², Н. А. Михайлова¹, Ф. И. Ершов²

*E-mail: ospelnikovat@mail.ru

¹ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва;

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Поступила: 14.03.2019. Принята: 26.03.2019

Проведен анализ интерферонов (IFN) I (α , β), II (γ) и III (λ) типов методами ОТ-ПЦР-РВ, ИФА, определение биологической активности IFN в динамике лечения хронических иммуноопосредованных заболеваний иммуномодулирующими препаратами. Разной степени выраженности сниженная биологическая активность IFN I и II типов при хронических урогенитальных инфекциях и бронхиальной астме (БА) корригировалась применением в базисной терапии индукторов IFN. У больных БА выявлен дисбаланс РНК IFN I и III типов. Включение циклоферона уменьшало в 2,5 раза частоты обострений БА в течение года. В результате лечения больных рассеянным склерозом (РС) рекомбинантным IFN β -1a более 12 мес. происходило снижение повышенной экспрессии генов IFN I и белков IFN II типов, стабилизация неврологического состояния. Таким образом, при хронических инфекциях и БА дефицит и дисбаланс IFN компенсируется введением индукторов IFN. Напротив, снижение повышенных уровней РНК IFN при РС достигается при длительном введении рекомбинантного препарата IFN β -1a, действующего, возможно, по принципу обратной регуляции.

Ключевые слова: хронические заболевания, урогенитальные инфекции, бронхиальная астма, рассеянный склероз, интерфероны I, II, III типов

DOI: 10.31857/S102872210006926-3

Адрес: 105064 Москва, Малый Казённый пер., д. 5А, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», лаборатория интерферонов. Оспельникова Татьяна Петровна. Тел. 89035213260 (моб).
E-mail: ospelnikovat@mail.ru

Авторы:

Оспельникова Т. П., к.м.н., зав. лаб. интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия; orcid.org/0000-0002-1580-6096;

Морозова О. В., д.б.н., в.н.с. лаб. иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва, Россия; orcid.org/0000-0001-9630-0777;

Михайлова Н. А., д.м.н., проф., рук. научного направления Института по иммунобиотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия;

Ершов Ф. И., академик РАН, д.м.н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва, Россия; orcid.org/0000-0002-4780-7560.

ВВЕДЕНИЕ

Более 300 цитокинов вместе с нервной и эндокринной системами участвуют в регуляции

физиологических функций и защитных реакций организма [1]. Интерфероны (IFN), открытые первыми из цитокинов [2], обладают противовирусными, иммунорегуляторными и гормоноподобными свойствами. IFN представлены тремя типами: I (α/β), II (γ), III (λ). Полиэтиологичность действия IFN позволяет применять их для лечения инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний.

Цель работы: сравнение трёх типов IFN при мониторинге лечения хронических инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний индукторами IFN и рекомбинантным препаратом IFN β -1a.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в 3-х основных группах пациентов, среди них 66 женщин с хроническими гинекологическими заболеваниями

(ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», Москва), которые принимали лечение амиксином по 2 таблетки (0,250 г) 2 раза в неделю в течение 2-х недель или циклофероном в/м по 250 мг (2 мл) 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-сутки на курс 10 инъекций на фоне базисной терапии. Обследовали также 30 пациентов с атопической БА и длительностью заболевания 6,4±2,2 лет. (ГКБ № 57, Москва), 15 из которых получили в дополнение к базисной терапии лечение циклофероном по схеме: циклоферон 0,15 г 2 т. × 1 р/день согласно инструкции к препарату в курсовой дозе 3 г. В группу исследования вошли также 18 пациентов с ремитирующей формой РС, среднего возраста 35,7±9,5 лет и длительностью заболевания от 3-х до 11 лет, находящихся на лечении в отделении неврологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва). Лечение больных РС проводили рекомбинантным препаратом IFN «Генфаксон (IFNβ-1a)», 3 раза в неделю п/к. Группу контроля составили 33 здоровых донора соответствующего возраста и 15 больных БА на фоне базисной терапии.

Экспрессию генов IFN α, β, γ, λ в мононуклеарных клетках крови больных и здоровых доноров анализировали методом ОТ-ПЦР-РВ [3], определение белков IFNα, β, γ, λ в сыворотке крови – методом ИФА. Биологическую активность IFNα/β, γ определяли методом «IFN статус» [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. При хронических урогенитальных инфекциях обнаружено снижение биологической активности (в ед/мл) IFN I (264,7±38,8) и II (20,4±6,5) типов в сравнении с данными в контроле (960±320 и 96±32). После терапии с амиксином выявлен рост активности IFN I типа до средних значений (706,7±84,4), IFN II типа – до (73,3±14,0); с циклофероном – (672±124,2) и (56,9±5,1), соответственно. Рост активности IFN приводил к улучшению клинического состояния пациенток;

2. У больных БА анализ экспрессии генов IFN показал дисбаланс РНК IFN I и III типов при отсутствии РНК IFNβ, детекции РНК IFNα в 58,3% и РНК IFNλ в 42,9% образцов. При этом достоверных изменений белков IFNγ (в пг/мл) до лечения (58,75±14) и после лечения через 2 мес. (60,69±13,8) и 6 мес. (62±19,6) не отмечено. В процессе лечения с циклофероном через 2 мес. отмечено повышение биологической

активности IFNα/β с 135,3±43,5 до 342,6±53,4, IFNγ – с 10,2±2,17 до 38,66±7,46. В результате применения циклоферона зарегистрировано уменьшение частоты обострений заболевания в течение года в 2,5 раза;

3. Для аутоиммунных заболеваний, включая РС, характерна аберрантная активация иммунной системы с каскадом патологических реакций. Методами ОТ-ПЦР-РВ и ИФА обнаружены повышенные уровни экспрессии генов IFN I и III типов у больных РС по сравнению с группой контроля: в среднем, 2,2×10³ геном-эквивалентов (г-э) РНК IFNβ в 1 мл крови и 37,3 пг/мл белка IFNβ у 90% пациентов с РС по сравнению со здоровыми донорами (2,7×10² г-э/мл и 11,7 пг/мл, соответственно) (p<0,01). Лечение больных РС препаратом «IFNβ-1a» вызывало снижение количеств РНК IFNβ через 6 мес. и после 1 года – до нормальных значений 3,6×10² г-э/мл. Применение препарата IFNβ также сопровождалось снижением экспрессии гена IFNα. Однако, для IFNγ и IFNλ существенных изменений исходных уровней не обнаружено. В результате лечения пациенты РС в течение более 1 года находились в фазе ремиссии заболевания с сохранением неврологического статуса. Таким образом, при персистирующих инфекциях и аллергических заболеваниях дефицит и дисбаланс IFN α, β и γ, соответственно, компенсируется индукторами IFN – амиксином или циклофероном. Для аутоиммунного РС характерна активация экспрессии генов IFN I и III типов, но не IFNγ. Снижение уровней IFN достигается через 6–12 месяцев инъекций рекомбинантного IFNβ, что обеспечивает стабилизацию неврологических показателей у больных РС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Fietta P., Costa E., Delsante G.* Interleukins, a fascinating family of cytokines. Part II: ILs from IL-20 to IL-38. *TheorBiol Forum.* 2015; 108(1–2):19–40.
2. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B BiolSci* (1957) 147:258–67.10.1098/rspb.1957.0048
3. *Морозова О. В., Оспельникова Т. П.* «Тест-система для определения РНК интерферона λ, интерлейкина IL-23 и противовирусного белка МхА». Патент на изобретение РФ № 2627179 от 28.07.2016, опубликован: 03.08.2017. [*Morozova O. V., Ospelnikova T. P.* Test system for determining RNA interferon λ, interleukin 23 and antiviralprotein Mx A. Patent № 2627179].
4. *Оспельникова Т. П., Колодяжная Л. В., Табаков В. Ю., Ершов Ф. И.* «Способ определения продукции ин-

терферонов как параметров врожденного иммунитета». Патент на изобретение РФ № 2657808 от 10.07.2017, опубликован: 15.06.2018. [Ospelnikova

va T. P., Kolodyaznaya L. V., Tabakov V. Yu., Ershov F. I. The method for determining the production of interferon as parameters of innate immunity. Patent № 2657808].

INTERFERON SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES DURING IMMUNOMODULATING THERAPY

© 2019 T. P. Ospelnikova^{1*}, O. V. Morozova², N. A. Mikhailova¹, F. I. Ershov²

*E-mail: ospelnikovat@mail.ru

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N. F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 26.03.2019

The analysis of interferon (IFN) I (α , β), II (γ) and III (λ) types by RT-PCR-RV, ELISA, the determination of the biological activity of IFN in the dynamics of the treatment of chronic immuno-mediated diseases with immunomodulating drugs. Different degrees of severity, reduced biological activity of IFN type I and II in chronic urogenital infections and bronchial asthma (BA) was corrected by using IFN inducers in basic therapy. In patients with asthma, an imbalance of RNA of IFN types I and III was detected. The inclusion of cycloferon reduced by 2.5 times the frequency of BA exacerbations during the year. As a result of treatment of patients with multiple sclerosis (MS) with recombinant IFN β -1a for more than 12 months, there was a decrease in increased expression of IFN I genes and IFN II type proteins, stabilization of the neurological state. Thus, in chronic infections and BA, the deficiency and imbalance of IFN is compensated by the introduction of IFN inducers. In contrast, a decrease in elevated levels of IFN RNA in MS is achieved with prolonged administration of the recombinant drug IFN β -1a, acting, possibly, on the basis of reverse regulation.

Key words: chronic diseases, urogenital infections, bronchial asthma, multiple sclerosis, IFN of I, II, III types

Authors:

Ospelnikova T. P., ✉ PhD, Head of the Laboratory of Interferons of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; orcid.org/0000-0002-1580-6096; **E-mail:** ospelnikovat@mail.ru

Morozova O. V., BD, Leading Researcher, Laboratory of Immunology of National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N. F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia; orcid.org/0000-0001-9630-0777;

Mikhailova N. A., MD, Professor, Head of the Institute of Immunobiotechnology of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

Ershov F. I., Academician of RAS, MD, Professor, Chief Researcher of National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N. F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia; orcid.org/0000-0002-4780-7560.