

ALTERATIONS IN MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1 SERUM CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH HERPES ZOSTER

© 2018 S. V. Knysh^{1*}, V. A. Malkov¹, E. A. Chagina¹,
A. A. Potapenko²

*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

¹FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

²ООО «Pfizer», Moscow, Russia

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) play significant role in remodeling of extracellular matrix. Nevertheless their involvements in different pathological process, especially in chronic disease stay unclear. The purpose of the study is to estimate the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with herpes zoster. Results: the levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients were significantly higher than those in control group ($p < 0,05$). MMP-9/TIMP-1 ratio was significantly higher in patients with severe pain syndrome (6 and more point in verbal rating scales) than those in control group.

Key words: herpes zoster, shingles, pain, MMP-9, TIMP-1

Authors:

Knysh S. V., ✉ graduate student, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia; **E-mail:** knysh.sergey@tafimed.ru;

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

Chagina E. A., Ph D., Associate Professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Potapenko A. A., DrSci., ООО «Pfizer», Moscow, Russia

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2018 г. С. В. Кныш*, Т. А. Невежкина, Н. С. Чепурнова,
Я. А. Махалина

*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является не только причиной бесплодия и прерывания беременности, но и повышает риск канцерогенеза. Цель исследования: оценить интерфероновый статус пациенток с ПВИ. Результаты: в сыворотке крови пациенток с ПВИ наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ИФН- γ , ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 и повышение ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 в сравнении с группой контроля. Различия интерферонового статуса между группами пациенток с остроконечными аногенитальными кондиломами и ПВИ шейки матки, позволяют предполагать возможность использования данного исследования для оценки риска канцерогенеза.

Ключевые слова: ВПЧ, ПВИ, интерфероны, папилломавирусная инфекция

DOI: 10.31857/S102872210002638-6

Авторы:

Кныш С. В., аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Невежкина Т. А., аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Чепурнова Н. С., к.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Махалина Я. А., студент, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия.

В современном мире инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) оказывают значимое влияние на состояние репродуктивной системы. Бесплодные браки, невынашивание и прерывание беременности на разных сроках гестации, внутриутробное инфицирование пло-

да – все это является результатом инфекционного процесса [1]. Некоторые возбудители ИППП могут приводить к развитию неоплазии или канцерогенезу. Одним из них является вирус папилломы человека (ВПЧ).

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) может персистировать в организме долгие годы без клинических проявлений. Возможна самостоятельная элиминация вируса из организма, без проведения терапии. Особая роль в регуляции иммунного ответа на ВПЧ, отводится семейству интерферонов, которые способны контролировать большой спектр вирусных заболеваний. При ВПЧ наблюдается снижение как системно, так и местного содержания интерферона.

Целью исследования явилось исследование интерферонного статуса у пациентов с ПВИ.

Материалы и методы. Нами было обследовано 52 пациентки женского пола на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), согласно стандартам обследования пациентов на ИППП; из них у 39 пациенток была выявлена папилломавирусная инфекция, средний возраст $28,6 \pm 2,3$ лет. Пациенток разделили на 3 основные группы: I группа – с папилломавирусной инфекцией шейки матки, II группа – с папилломавирусной инфекцией и остроконечными аногенитальными кондиломами (ОАК); III группа – контрольная группа, представленная 13 практически здоровыми женщинами-добровольцами, средний возраст которых составил $30,5 \pm 2,2$ лет. Определение уровня ИФН- γ , ИФН- β , ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 и ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы “R&D Diagnostics Inc.” (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемых инструкций. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора “Multiscan” (Финляндия). Расчет количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q25, Q75). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10» и «R». Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни в рамках прикладной программы.

Результаты и обсуждение. Показатели уровня исследуемых интерферонов составили: в I группе: ИФН- γ – 4,7 [2,86; 24,34] пг/мл; ИФН- β –

12,01 [4,56; 14,64] пг/мл; ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 – 6,96 [4,82; 13,82] пг/мл; ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 – 401,13 [355,36; 410,69] пг/мл; во II группе: ИФН- γ – 6,85 [2,98; 12,39] пг/мл; ИФН- β – 9,21 [7,02; 10,58] пг/мл; ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 – 31,55 [29,81; 88,39] пг/мл; ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 – 608,06 [418,57; 758,61] пг/мл; в группе контроля: ИФН- γ – 10,0 [9,81; 11,5] пг/мл; ИФН- β – 21,32 [9,72; 41,58] пг/мл; ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 – 77,12 [38,58; 86,71] пг/мл; ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 – 231,2 [205,08; 251,93] пг/мл. Уровни ИФН- γ , ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29, были статистически значимо снижены в обеих исследуемых группах, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Уровень ИФН- β достоверно снижался только во II группе, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Уровень ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 у пациенток в обеих группах был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Л. В. Пузырева с соавт. (2016) в своем исследовании показала на примере оппортунистических инфекций, что повышение уровня ИФН- γ в сыворотке крови свидетельствует о активации клеточных реакций иммунитета, что является решающим для выздоровления [2]. В случае ПВИ, снижение уровня всех исследуемых интерферонов возможно было бы трактовать как проявление иммунодепрессии на фоне хронической вирусной инфекции, модифицирующей иммунный ответ организма. Однако, повышение сывороточного уровня ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 не входит в рамки этой гипотезы. Основная описываемая функция этого субтипа ИФН- λ , – участие в реализации противовирусной защиты. Повышение уровня данного цитокина может говорить, как о высокой возможности самопроизвольной элиминации вируса из организма, так и о протективном ответе на противовирусное лечение. Однако, подобные заявления требуют углубленных исследований [5].

Различия в уровне определяемых интерферонов между двумя группами пациентов также представляют научный интерес. Содержание всех изучаемых интерферонов, за исключением ИФН- β , было достоверно ниже у пациенток из I группы, в сравнении со II группой. В работе F. Cannella et al. (2014) впервые было установлено снижение активности клеточной экспрессии ИФН- λ при ПВИ, ассоциированной с высокоонкогенными типами ВПЧ, в сравнении с низкоонкогенными, что может обуславливать прогрессирование заболевания [3]. С учетом того, что высокоонкогенные типы ВПЧ редко клинически проявляются в виде остроконечных

аногенитальных кондилом, полученные нами данные подтверждают это мнение: содержание ИФН- λ 1/ИЛ-29 в группе с ПВИ шейки матки снижалось в сравнении с группой контроля практически в 10 раз.

В работе M. J. Lacey et al. (2009) обсуждалось индуцирующее влияние низкодозной терапии ИФН- β на онкогенность ВПЧ, что говорит о способности вируса к ускользанию от иммунного надзора организма [4]. Отсутствие достоверного снижения этого показателя в I группе, может указывать на различный риск канцерогенеза у обследуемых пациенток, находящийся в зависимости от уровня ИФН- β .

Таким образом, показатели интерферонового статуса пациентов с ПВИ могут служить дополнительными маркерами для дифференциации риска канцерогенеза. Однако, данное направление требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у женщин с папилломавирусной инфекцией в сочетании с бактериальным вагинозом / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, М. И. Сосин, Е. А. Задорожная // *Мать и дитя в Кузбассе*.— 2018.— № 1(72).— С. 71–76. [Features of the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and the state of newborns in women with papillomavirus infection in combination with bacterial vaginosis. / L. V. Kuklina, E. N. Kravchenko, M. I. Sosnin, E. A. Zadorozhnaya. // *Mother and child in Kuzbass*.— 2018.— N.1 (72).— p. 71–76].
2. Пузырева Л. В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов // *Инфекция и иммунитет*.— 2016.— Т. 6— № 2.— С. 103–108. [Puzryova L. V., Safonov A. D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*.— 2016.— Vol. 6.— N. 2.— p. 103–108. doi: 10.15789/2220–7619–20162–103–108].
3. Interferon lambda 1 expression in cervical cells differs between low-risk and high-risk human papillomavirus-positive women. / F. Cannella, C. Scagnolari, C. Selvaggi, P. Stentella, N. Recine, G. Antonelli, A. Pierangeli. // *Med Microbiol Immunol*.— 2014.— Vol.203.— I.3.— P. 177–184.— doi: 10.1007/s00430–014–0330–9.
4. Interferon-beta treatment increases human papillomavirus early gene transcription and viral plasmid genome replication by activating interferon regulatory factor (IRF)-1. / M. J. Lacey, J. R. Anson, A. J. Klingelutz, H. Harada, T. Taniguchi, A. D. Bossler, T. H. Haugen, L. P. Turek. // *Carcinogenesis*.— 2009.— Vol.30.— N.8.— P. 1336–1344.— doi:10.1093/carcin/bgp150.
5. The Impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C. / F. Bellanti, G. Vendemiale, E. Altomare, G. Serviddio. // *Clinical and Developmental Immunology*.— 2012.— Vol.2012.— P. 1–9.— <https://doi.org/10.1155/2012/849373>.

INTERFERON SYSTEM IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

© 2018 S. V. Knysh*, T. A. Nevezhkina, N. S. Chepurnova, Y. A. Makhalina

*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Human papillomavirus infection (HPV) most common cause of reproductive disorders and persistent HPV associated with risk of cervical cancer and genital warts. The purpose of the study is to estimate the interferons level in patients with HPV infection. Results: The serum levels of IFN- γ , IFN- β , IFN- λ 1/IL-29 in patients with HPV infection were significantly lower than those in control group ($p < 0,001$). The serum level of IFN- λ 3/IL-28 was significantly higher than those in control group ($p < 0,001$). Difference in interferons level between studied groups may be used as cancerogenesis prognostic factor.

Key words: HPV, IFN, human papillomavirus, interferons

Authors:

Knysh S. V., ☒ graduate student, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia; E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru;

Nevezhkina T. A., graduate student, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Chepurnova N. S., Ph D., assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

Makhalina Y. A., student, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;