

PERSISTENCE OF VEB DNA IN CHILDREN AFTER THE INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

©2018 O. A. Popova¹, Z. A. Khokhlova^{2*}

*E-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

¹Gazprom Transgaz Tomsk (OOO), medical health center "Kedroviy" Tomsk, Russia;

²Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia

It is known that Infectious Mononucleosis (MI) is a manifestation of acute EBV infection, but can also develop with the reactivation of EBV, with onco-hematological diseases, and be caused by other pathogens. Differential diagnosis of these conditions is important for the selection of etiotropic therapy and further monitoring of patients' health. The duration of VEB DNA persistence in saliva and blood after acute infectious mononucleosis at the children receiving basic therapy, or therapy with the inclusion of immunomodulators «Viferon» or «AnaferonFor Kids» was studied. It is established that complex therapy with the use of immunomodulators promotes to the early termination of the persistence of EBV DNA in the blood.

Key words: infectious mononucleosis, VEB DNA

Authors:

Popova O. A., head of the medical center "Kedroviy" Tomsk LPUMG Gazprom Transgaz Tomsk (OOO), Tomsk, Russia;

Khokhlova Z. A., ✉ doctor of Medicine, professor, head of the Infectious Diseases Department of Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education—the branch office of FGBOU DPO RMANPO of the Russian Federation Ministry of Health, Novokuznetsk, Russia; **E-mail:** zinaidaxoxlowa@yandex.ru.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ЭАГ)

© 2018 г. О. А. Радаева^{1*}, А. С. Симбирцев²

*E-mail: radaevamed@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия;

²ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Цель: определить особенности циркадианных ритмов содержания IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, TNF- α , sTNF-RI, IL-2, IL-8, IFN γ , M-CSF, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, неоптерина, эритропоэтина) в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии и проанализировать связи с уровнями вазоактивных веществ. У больных с ЭАГ II стадии рост в вечернее время IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, эритропоэтина более чем на 20% (в группе здоровых – менее 10%). Данные цитокины коррелируют с повышением в сыворотке крови вазоактивных веществ: AT II, ET-1, ADMA, SDMA, iNOS и снижением eNOS, NT-proCNP, что является вектором прогрессирования гипертензии. Терапия с достижением целевого уровня АД не восстановила у 86% больных с ЭАГ II стадии суточную динамику IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, что сохраняет скрытое прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, эссенциальная гипертензия

DOI: 10.31857/S102872210002655-5

Авторы:

Радаева О. А., к. м. н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>.

Симбирцев А. С., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург.

Введение. Цикл сна/бодрствования является одним из наиболее заметных проявлений циркадианного ритма и связан как с иммунной системой, так и уровнем АД. Наиболее изучены суточные закономерности изменения IL-1 β , TNF- α , IFN γ , IL-6, IL-4 и IL-10. По данным литературы провоспалительные цитокины, как

правило, классифицируются как «somnogenic» (базальные уровни выше во время фазы покоя), напротив, противовоспалительные цитокины, такие IL-10 и др., индуцируются после пробуждения [1, 2]. В ряде клинических исследований получены данные об особенностях поражения органов-мишеней при ЭАГ в зависимости от времени суток развития и связи с уровнем некоторых провоспалительных цитокинов [3], на основе чего высказывались гипотезы о наличии новых циркадианных иммунных маркеров прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день данный вопрос сохраняет актуальность, учитывая отсутствие знаний о циркадианных ритмах большинства цитокинов у больных с ЭАГ. В физиологических условиях временная организация АД в основном контролируется нейроэндокринными механизмами. Прежде всего, моноаминергическими системами (в том числе вариацией активности автономной нервной системы и секрецией биогенных аминов), имеются также данные о роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового, гипоталамо-гипофизарно-щитовидной, опиоидной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиальной систем, а также других вазоактивных пептидов [4].

Цель исследования – определить особенности циркадианных ритмов содержания IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, TNF- α , sTNF-RI, IL-2, IL-8, IL-10, IFN γ , M-CSF, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, неоптерина, эритропоэтина) в сыворотке периферической крови больных ЭАГ II стадии в зависимости от приема гипотензивных препаратов и проанализировать связь с уровнями вазоактивных веществ.

Материалы и методы. В течение 8 лет проводилось обследование 300 пациентов с ЭАГ II стадии (возраст – 51,8 (2,8 лет) на момент начала исследования). На 5 году наблюдения у 200 пациентов ЭАГ II стадии и у 60 условно здоровых лиц (сопоставимых по возрасту и полу) в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом определяли уровни: IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, TNF- α , sTNF-RI, IL-2, IL-8, IL-10, IFN γ , M-CSF, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, неоптерина, эритропоэтина), а также вазоактивных веществ: асимметричного диметиларгинина (ADMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA), мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в 8.00 и 20.00. Временные точки (8.00 и 20.00) выбраны на основе данных литературы

[5, 3] и собственных пилотных исследований (у 10 здоровых и 24 больных ЭАГ II стадии с разными типами суточного ритма АД определяли уровни 6 цитокинов (IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, неоптерина, эритропоэтина) в 6.00, 8.00, 12.00, 16.00, 20.00, 00.00. Данные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения. Определения нормальности обосновало использование t-критерия Стьюдента и корреляционный анализ Пирсона при сравнении групп.

Результаты. Анализ особенностей циркадианных ритмов содержания 22 цитокинов (IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, TNF- α , sTNF-RI, IL-2, IL-8, IL-10, IFN γ , M-CSF, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, неоптерин, эритропоэтин) в сыворотке периферической крови больных ЭАГ II стадии при длительности 10–14 лет без приема гипотензивных препаратов определил рост в вечернее время IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, эритропоэтина более чем на 20% (IL-1 α – 13,2 (3) пг/мл и 17,2 (2,93) пг/мл, LIF – 7,54 (2,4) пг/мл и 9,08 (2,24) пг/мл, sLIFr – 4100 (1200) пг/мл и 5100 (1420) пг/мл, M-CSF – 389 (92) пг/мл и 463 (87) пг/мл, эритропоэтина – 12,6 (3,8) пг/мл и 17,2 (3,43) пг/мл). Данные цитокины, по результатам наших исследований, с разной силой связи ($p < 0,05$ – $0,001$) коррелируют с увеличением ЦАД, УО, МОК, СИ, ОПСС, СПВ, а также повышением содержания в сыворотке периферической крови вазоактивных веществ: AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, iNOS и снижением eNOS, NT-proCNP, что стимулирует вазопрессорный гуморальный комплекс и является значимым вектором системы прогрессирования гипертензии. В группе здоровых повышение в ночное время уровней LIF (1,41 (0,61)) пг/мл и 1,47 (0,54) пг/мл, sLIFr (3920 (1123) пг/мл и 4003 (1223) пг/мл), M-CSF (202 (51) пг/мл и 197 (47) пг/мл) не превышало 5%, а IL-1 α (3,83 (1,17) пг/мл и 4,37 (0,98) пг/мл), эритропоэтина (3,93 (1,31) пг/мл и 4,27 (1,01) пг/мл) – не более 10%. Уровни протективных факторов – IL-18BP и IL-37 – при ЭАГ II стадии без приема гипотензивных препаратов в 20.00 снижались более чем на 16%, а у условно здоровых показатели сопоставимы с данными в 8.00. Также в 20.00 определено усиление корреляционных связей между концентрациями в сыворотке периферической крови IL-1 α и ADMA ($p < 0,001$); sLIFr, M-CSF и SDMA ($p < 0,001$).

Назначение гипотензивной терапии характеризуется нормализацией циркадианных ритмов содержания цитокинов с условно протективными свойствами при ЭАГ II стадии: IL-18BP,

sIL-6r, IL-37 (совпадение с закономерностями здоровых), но формирует ритм со снижением в ночное время IL-1ra, что отменяет буферный потенциал данного цитокина в отношении провоспалительных представителей IL-1. При этом, важно отметить, что гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД не восстановила у 86% больных с ЭАГ II стадии суточную динамику IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF и IL-1 β , что указывает на скрытое прогрессирование заболевания на фоне достижения целевого АД при приеме гипотензивных препаратов и возможное развитие поражения органов-мишеней.

Обсуждение/выводы. Формирование патологического ритма синтеза цитокинов у больных ЭАГ II стадии при длительности заболевания 10–14 лет (без приема гипотензивных препаратов) происходит за счет повышения в 20.00 на 20% и более процентов IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, эритропоэтина, с достижением уровней, которые, по нашим результатам, коррелируют с ростом вазоактивных веществ с прессорным действием (наиболее выражено с уровнями ADMA и SDMA). Данная тенденция является значимой в аспекте прогрессирования ЭАГ. Понимание роли изменения не только количественных характеристик цитокинов сыворотки периферической крови у больных ЭАГ II стадии, но и данные об особенностях их циркадианных ритмов

в зависимости от приема гипотензивных препаратов, о связях с классическими патогенетически значимыми звеньями артериальной гипертензии открывают новые аспекты инициирования и прогрессирования заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Bennardo M., Alibhai F., Tsimakouridze E., Chinnapparedy N., Podobed P., Reitz C., Pyle W.G., Simpson J., Martino T.A.* Day-night dependence of gene expression and inflammatory responses in the remodeling murine heart post-myocardial. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2016, 311(6).
2. *Paganelli R., Petrarca C., Gioacchino M.* Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin. Mol. Allergy*, 2018, 16 (1). doi: 10.1186/s12948-018-0080-0.
3. *Sartini C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., Jefferys B.J., Lennon L., Lowe G.D., Welsh P., Sattar N., Morris R.W.* Associations of time of day with cardiovascular disease risk factors measured in older men: results from the British Regional Heart Study. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e018264. doi:10.1136/bmjopen-2017-018264.
4. *Xing C.Y., Tarumi T., Meijers R.L., Turner M., Repshas J., Xiong L., Ding K., Vongpatanasin W., Yuan L.J., Zhang R.* Arterial Pressure, Heart Rate, and Cerebral Hemodynamics Across the Adult Life Span. *Hypertension*, 2017, 69(4), 712–720.
5. *Cuesta M., Boudreau P., Dubeau-Laramée G., Cermakian N., Boivin D.* Simulated Night Shift Disrupts Circadian Rhythms of Immune Functions in Humans. *J. Immunol.*, 2016, 196 (6), 2466–2475.

PECULIARITIES OF CYTOKINE SYNTHESIS CIRCADIAN RHYTHMS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

©2018 O. A. Radaeva^{1*}, A. S. Simbirtsev²

*E-mail: radaevamed@mail.ru

¹Mordovian State N. P. Ogariov University, Saransk, Russia

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia

The aim of this study was to evaluate circadian rhythms of serum IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, TNF- α , sTNF-RI, IL-2, IL-8, IL-10, IFN γ , M-CSF, CX3CL1, CXCL10, TGF β 1, neopterin, erythropoietin) and the degree of vasoactive substances (ADMA, SDMA, NO) in patients with II stage essential hypertension (EAH). Patients with EAH II had an increase levels of IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, erythropoietin by more than 20% at 20.00 o'clock. The control group had an increase level of these cytokines by less than 10% at 20.00 o'clock. IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, erythropoietin are correlated with an increase in AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, iNOS and a decrease in eNOS, NT-proCNP as a vector of progression of hypertension. The therapy does not normalize circadian rhythms of 86% of patients (latent progression persists).

Key words: IL-1 α , LIF, sLIFr, M-CSF, essential hypertension

Authors:

Radaeva O. A., ☒ PhD, docent of chair of Immunology, Microbiology, Virology, Mordovian State N. P. Ogariov University, Institute of medicine, Saransk, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>. **E-mail:** radaevamed@mail.ru;

Simbirtsev A. S., DrSci, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia.