

УДК 612. 017. 1: [616. 98: 578. 828. 6.

## ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Сотниченко С.А.

*Городской клинический кожно-венерологический диспансер, Владивосток*

**По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции наблюдается дисбаланс в выработке цитокинов, характеризующийся переключением Th-1 ответа на Th-2. Это, в свою очередь, приводит к прогрессированию иммуносупрессии и развитию оппортунистических инфекций. Определено, что IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10 и TGF $\beta$  могут обладать разнонаправленным действием в зависимости от локальных условий. Оценка иммунологических параметров может определять прогноз развития заболевания и корректировать интенсивность противовирусной терапии.**

Известно, что при ВИЧ-инфекции, помимо повреждения Т-клеточного звена иммунитета и поликлональной активации гуморального звена иммунитета, наблюдаются нарушения нормального баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети [1]. В патогенезе ВИЧ-инфекции и СПИД дисбаланс цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 лимфоцитами и моноцитами, занимает центральное место, оказывая влияние на силу ответа иммунной системы на специфические антигены вируса [2]. Цитокиновая сеть задействована практически на всех этапах взаимодействия вирус-клетка, распространения ВИЧ в макроорганизме, формирования иммунодефицита и развития оппортунистических инфекций. На начальной стадии ВИЧ-инфекции происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, выступающих, по мнению большинства авторов, в качестве кофакторов активации ВИЧ [3, 12]. Имеется достаточно убедительных данных о роли переключения показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний [2, 3, 12]. Дисбаланс цитокинов содействует поражению вирусом CD4+ клеток, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и к последующему развитию оппортунистических инфекций.

При исследованиях *in vitro* установлено, что культура моноцитарных клеток здоровых доноров при ВИЧ-инфекции отвечала возрастанием наработки ИЛ-4, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , в то время как уровни ИЛ-8, ИЛ-1RA и IFN- $\alpha$  заметно снижались [3]. Однако У.Ю. Сабиров (2005) наоборот, отмечает тенденцию к снижению TNF- $\alpha$  и повышение уровня ИЛ-8 [5].

Наиболее однозначно с быстрой прогрессией заболевания ассоциирован высокий уровень циркулирующего TNF- $\alpha$  [14]. Аналогичное значение, по всей видимости, имеет и растворимый рецептор TNF II типа, причем, sTNFR-75 считается ранним маркером интенсивности развития

ВИЧ-инфекции, в отличие от неоптерина – маркера прогноза поздних стадий заболевания и смерти [23]. Концентрация TNF  $\beta$  и APO-1/Fas в сыворотке крови также коррелирует с интенсивностью антиген-зависимого цитолиза и быстрой скоростью прогрессии ВИЧ [19]. Данные E. Stylianou и соавт. (1999) демонстрируют связь прогрессирования СПИДа не только с уровнем TNF- $\alpha$ , но и с концентрацией ИЛ-10, причем при прогрессировании ВИЧ отмечалось снижение коэффициента ИЛ-10/TNF $\alpha$ , что свидетельствует об изменении нормального баланса данных регуляторов [21]. Вместе с тем, известно об ингибирующем действии *in vitro* ИЛ-10 на продукцию TNF $\alpha$ , как и на продукцию другого стимулирующего репликацию ВИЧ цитокина – ИЛ-6 [4, 6, 8], что может говорить о возможной протекторной роли ИЛ-10 в развитии СПИДа [14,22]. Противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TGF-b, рецепторный антагонист ИЛ-1 способны снижать репликацию ВИЧ за счет ингибирования продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ . G.N.Pavakis и соавторы (1998) [20] отмечают, что высокий уровень TGF $\beta$  в плазме ВИЧ-инфицированных пациентов сочетается с низкой вирусемией, хотя в отличие от однозначно блокирующего действия IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  и ИЛ-16 на репликацию ВИЧ, - IFN- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и TGF $\beta$  могут обладать разнонаправленным действием в зависимости от локальных условий [14]. Механизмы возможной ингибции репликации ВИЧ интерлейкином-13 до сих пор не изучены.

По мере прогрессирования заболевания и перехода его в стадию СПИДа наблюдается сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов, продуцируемых Th2-клетками [17]. Известно, что снижение стимулированной продукции Th1- лимфоцитами IFN- $\gamma$  и ИЛ-12 ассоциируется с повышением экспрессии ВИЧ [11,16]. Установлено, что у ВИЧ - инфици-

рованных пациентов на разных стадиях заболевания происходит изменение уровня цитокина ИФН- $\gamma$ , отражающего функциональную активность Т-хелперов 1 типа и являющегося регулятором иммунного воспаления, основным активатором НК-клеток и макрофагов [5, 8, 9]. Так, на начальной и бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции (2А-2В) средняя концентрация ИФН- $\gamma$  была наиболее высокой и составила 597,5 пг/мл; при переходе в стадию генерализованной лимфаденопатии (2В) выявлена тенденция к снижению ИФН, а в стадии вторичных заболеваний (3А-3В), сопровождающуюся ростом оппортунистических инфекций уровень ИФН- $\gamma$  был ещё ниже – 425 пг/мл. Минимальное содержание данного цитокина – 248 пг/мл отмечено в завершающую стадию ВИЧ-инфекции и СПИД (3В-4) [5, 10]. Приведенные данные свидетельствуют о супрессии системы интерферона, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания и являющейся одним из патогенетических механизмов формирования генерализации персистирующих вирусных инфекций. Однако есть мнение, что прогрессирование ВИЧ-инфекции сопровождается уменьшением уровня Т-хелперов 2-го типа [15].

Биологическим эффектом ИЛ-4 является иммунологическое отклонение дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в сторону Th-2, регуляция активации В-клеточного звена иммунитета [1, 7]. Показано, что ИЛ-4 ингибирует экспрессию рецепторов для ВИЧ на поверхности Т-лимфоцитов, снижая возможность внедрения вируса, но в то же время усиливает репликацию ВИЧ в уже пораженных клетках [20]. Увеличение уровня ИЛ-4 способствует изменению фенотипа ВИЧ из несинцитийобразующий в синцитийобразующий, соответственно изменяя степень прогрессии заболевания. Установлено изменение миграционной активности лейкоцитов в результате индукции ИЛ-4, нарастающей по мере прогрессирования заболевания [9, 22]. Что касается эндогенного ИЛ-2, то его роль, так же как и ИЛ-4 в плане контроля репликации ВИЧ неоднозначна. С одной стороны, ИЛ-2 способен стимулировать репликацию ВИЧ в активированных и пролиферирующих Т-лимфоцитах [2, 24]. Однако, следует отметить, что ИЛ-2 не вызывает репликации ВИЧ при отсутствии Т-клеточной пролиферации. С другой стороны, ИЛ-2 уменьшает экспрессию рецепторов на антигенпрезентирующих клетках, тем самым снижая скорость их заражения ВИЧ [13]. Кроме этого, ИЛ-2 снижает апоптоз Т-лимфоцитов и увеличивает их выживаемость. Также важными факторами подавления репликации ВИЧ являются уничтожение вируса и инфицированных иммунных клеток активированными ци-

тотоксическими Т-лимфоцитами и НК-клетками в результате стимуляции ИЛ-2 [18]. Благодаря этим сдерживающим механизмам в первые годы заболевания не происходит активной репликации ВИЧ.

Таким образом, патогенез ВИЧ-инфекции характеризуется хронической иммунологической дисфункцией, следствием которой является гиперпродукция провоспалительных цитокинов. На течение инфекционного процесса ВИЧ оказывают влияние достаточно большое число факторов: вирулентность возбудителя, особенности генотипа пациента и условий и механизмов реализации иммунного ответа. Объективная оценка совокупности параметров, характеризующих эффективность противодействия иммунной системы организма и контроля репликации ВИЧ может с определенной степенью достоверности определить индивидуальный прогноз развития заболевания уже на ранних асимптомных стадиях и инициировать проведение интенсивной предупреждающей терапии у лиц с неблагоприятным прогнозом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов В.А. //Цитокины и воспаление. 2002. Т.1. №1. С. 5.
2. Козлов В.К., Калинина Н.М., Егорова В.Н. Патогенез ВИЧ-инфекции, возможности иммунотерапии цитокинами. 2001.С. Пб. С.Пб ГУ. 27 с.
3. Перминова Н.Г., Вараксин Н.А., Рябичева Т.Г. //Мед. Иммунология. 2005. т. 7.№2-3. С. 278.
4. Ройт А., Дж. Бростофф, Д. Мейк. Иммунология. М. Мир. 2000. 561 с.
5. Сабиров У.Ю., Ризопулу А.П., Мунасипова Н.М. //Мед. Иммунология. 2005. Т.7.№ 3-4. С. 320.
5. Сизякина Л.П., Соколова Ю.В., Перельгина Г.М., Чумакова Е.А.//Цитокины и воспаление. 2005.Т.4. № 2. С.98.
6. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы III-V. 2001. СПб. Наука. 256с.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.Медицинв.1999. 605 с.
8. Ярулина Г.Д., Залялиева М.В. //Мед. Иммунология. 2005. Т.7. № 2-3. С.177.
9. Ярулина Г.Д., Давидян М.И., Залялиева М.В.//Мед. Иммунология. 2004. Т.6. №3-5. С.348.
10. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб. Наука. 2000. Т.1. 231с.
11. Benyoucef S., Hober D., Groote D.D. //J Med. Virol. 1998. Vol. 55. Iss. 3. P. 209.
12. Elliott A.M., Hodsdon W.S., Kyosiimire J.//Trans. R. Soc. Trop.Med. Hyg. 2004. Vol. 98. Iss. 11. P. 660.

13. Hardy G.A., Imami N., Sullivan A.K. //Clin. Exp. Immunol. 2003. Vol. 134. Iss. 1. P. 98.
14. Hogan C.M., Hammer S.M. //Ann Intern Med. 2001. Vol. 1. Iss.134. P. 761.
15. Hong V.A., Wakim V.L., Salomao S.J. //Rev. Inst. med. trop. Sao Paulo. 1998. №6. C.351.
16. Jones M.L., Young J.M., Huang Q.R. //AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2003. Vol. 19. Iss. 4. P. 283.
17. Klein K.H., Wasmuth J.C., Rockstroh J. //Int. Conf. AIDS. 1998. Vol. 12. P. 1072.
18. Kovacs J.A., Vogel S., Albert J.M., et al. //N. Engl. J. Med.1996. Vol. 335. P. 1350.
19. Medrano F.J., Leal M., Arienti D. //AIDS Res. Hum. Retroviruses. 1998. Vol. 1. Iss. 14:10. P. 835.
20. Pavlakis G.N., Valentin A., Lu W., Rosati M. //Int. Conf. AIDS. 1998. Vol. 12. P. 528.
21. Stylianou E., Aukrust P., Kvale D. //Clin. Exp. Immunol. 1999. Vol. 116. № 1. P. 115.
22. Vasilescu A., Heath S.C., Ivanova R. //Genes Immun. 2003. Vol. 4. Iss. 6. P. 441.
23. Zangerle R., Steinhuber S., Sarcletti M. //Int. Arch. Allergy Immunol. 1998. Vol. 116. № 3. P. 228-39.
24. Zerhouni B., Sanhadji K., Kehrl L. //Thymus. 1997. V. 24. №3. P. 147.

### HIV-INFECTION CYTOKINE PRODUCTION CHARACTERISTICS

Sotnichenko S.A.

*Municipal clinical dermatovenerologic dispensary, Vladivostok*

As the HIV- infection is progressing, the cytokine production imbalance can be observed, featured by TH-1 response change for Th-2. In its turn, it causes immunosuppression and opportunistic infections development. It is determined, that IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10 и TGF $\beta$  may have differently directed action depending on local conditions. Immunological parameters evaluation can determine the disease progression prognosis and can resolve the antiviral therapy intensity.