

# Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го или 11-го типов

*Шперлинг Н.В.*

## Influence of interferon inducer on the cytokines status the patients with genital papillomavirus infection caused by Human Papilloma Virus 6/11 types

*Shperling N. V.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Шперлинг Н.В.

Выявлены изменения содержания цитокинов в крови больных инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го или 11-го типов, до и после лечения индукторами интерферона. Установлено, что йодантипирин более выраженно и продолжительно повышал уровень в крови  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерферонов, интерлейкина-2, нормализовал содержание интерлейкина-10; циклоферон и амиксин повышали уровень  $\alpha$ -,  $\gamma$ -интерферона и фактора некроза опухолей- $\alpha$ . Динамика содержания цитокинов под влиянием терапии зависела от исходного состояния цитокиновой системы: была минимальной при рецидивирующем течении и более выраженной при первом эпизоде инфекции. Положительное влияние индукторов интерферона на статус цитокинов является патогенетическим обоснованием применения этих препаратов в программах лечения инфекции гениталий, вызванной вирусами папилломы человека 6-го или 11-го типов.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, индукторы интерферона, цитокиновый статус.

Changes of cytokines maintenance in blood at the genitals human papilloma caused by viruses 6/11 types before treatment with interferon inducers, are revealed. Iodantipyrine raised a level in blood of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -interferon, interleykin-2 more strongly and more for a long time, normalized the interleykin-10 level; cycloferon and amixine raised  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferon, the tumor necrosis factor- $\alpha$  level. Dynamics of cytokines maintenance under influence of therapy depends on an initial condition of cytocin systems. It was minimal at plural relapses and more positive — at the first infection episode. Positive influence of interferon inducers on the cytokines status is a pathogenetic substantiation of application of these preparations in treatment programs of the genital infection, caused by human papilloma virus of 6/11 types.

**Key words:** papillomavirus infection, interferon inducer, the cytokines status.

УДК 618.1-006.52-022.6.-097:616.998:615.37

### Введение

В последние годы увеличивается заболеваемость папилломавирусной инфекцией (ПВИ), вызываемой вирусом папилломы человека (ВПЧ). В 2007 г. в России частота случаев заболевания ассоциированными с ВПЧ аногенитальными кондиломами составляла 32,1 на 100 тыс. населения. Распространенность ПВИ, разнообразие ее клинических проявлений, вы-

сокий онкогенный потенциал, резистентность к лечению представляют клиническую проблему [5, 12].

Развитие ПВИ тесно связано с иммунными нарушениями. Инфекция инициирует иммунодефицит, снижает противовирусную защиту, способствуя персистенции возбудителя. В связи с этим оптимальной тактикой лечения ПВИ является иммунокорректирующая терапия, направ-

ленная на активацию реакций неспецифической противовирусной защиты и формирование специфического вирусонаправленного иммунного ответа [11]. В этих процессах важную функцию выполняют цитокины: интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ), факторы некроза опухолей (ФНО), трансформирующие факторы роста и др. [1]. При ПВИ развивается дисбаланс цитокинов, что способствует снижению эффективности противовирусной защиты [3].

Нарушения в иммунной системе при ПВИ обосновали применение при данной патологии индукторов ИФН — веществ природного или синтетического происхождения, способных стимулировать в клетках-продуцентах ИФН в физиологических количествах. Широкий спектр действия ИФН, лежащий в основе их противовирусного, иммуномодулирующего и антипролиферативного эффектов, объясняет клиническую эффективность при вторичных иммунодефицитах, вирусных, ревматических и онкологических заболеваниях [2]. Фармакологические свойства появляющихся в последнее время на фармацевтическом рынке новых индукторов ИФН изучены недостаточно, что диктует необходимость систематизации знаний о механизмах их лечебного действия с целью расширения показаний к применению при вирусных инфекциях.

Цель исследования — выявить влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной ВПЧ 6-го или 11-го типов.

## Материал и методы

Дизайн исследования включал подбор когорт больных, формирование исследуемых групп, лечение и динамическое наблюдение.

Материалом исследования служили результаты клиничко-лабораторного обследования 66 пациентов (31 мужчина и 35 женщин в возрасте 18—56 лет), страдающих ПВИ гениталий, вызванной ВПЧ 6-го или 11-го типов (с кондиломами размером до 1 см). Больные находились на амбулаторном лечении в научно-практическом медицинском объединении «Здоровье» г. Томска. Все пациенты были

осведомлены об условиях исследования, дали добровольное согласие на участие в нем. Диагноз ПВИ гениталий был установлен на основании анализа жалоб, анамнеза, общего и локального (гинекологического или урологического) статуса, наличия койлоцитов при цитологическом исследовании соскобов с пораженных тканей кожных и слизистых покровов, переднего и заднего сводов влагалища, уретры, шейки матки, вульвы, выявление ВПЧ 6-го или 11-го типов при полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дифференциальную диагностику кондилом проводили с широкими кондиломами при сифилисе.

Больные в зависимости от клинической формы заболевания были распределены на две группы по 33 пациента в каждой: пациенты с впервые выявленным кондиломатозом гениталий (I группа) и с рецидивирующим течением с частотой рецидивов 2—7 раз в год (II группа). Далее каждая группа была разделена на подгруппы по 10—12 человек в зависимости от назначенного лечения, включавшего прием индукторов ИФН: йодантипирина — подгруппа А, циклоферона — подгруппа Б, амиксина — подгруппа В. У всех больных удаляли кондиломы с помощью аппликации солкодерма, диатермоэлектрокоагуляции.

В исследовании использованы индукторы ИФН с зарегистрированными показаниями для применения при ПВИ (циклоферон) и потенциально перспективные для ее лечения (амиксин, йодантипирин), проявляющие высокую терапевтическую эффективность при других вирусных инфекциях [2, 7]. Больные в подгруппах получали интерферонотерапию: циклоферон — внутримышечно 2 мл 12,5%-го раствора 1 раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни лечения, амиксин — внутрь таблетки по 250 мг 1 раз в день в течение 2 дней, затем 125 мг через день 12 дней; йодантипирин — внутрь таблетки по 100 мг 2 раза в день в течение 25 дней, затем 100 мг 1 раз в день на протяжении 50 дней. Циклоферон и амиксин назначали в соответствии с инструкциями по применению препаратов, йодантипирин — по авторской схеме (патент № 2221562).

Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте 22–46 лет.

У всех больных до приема препаратов, через 40 сут и 3 мес от начала наблюдения в крови определяли уровень  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов «Альфа-Интерферон-ИФА-Бест» и «Гамма-Интерферон-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия); содержание  $\beta$ -ИФН — методом твердофазного иммуноферментного сэндвича (Elysa) с помощью набора реагентов «HuINF- $\beta$ » (BioSource International, США); содержание ИЛ-2 и ИЛ-10 — методом твердофазного ИФА с помощью наборов «IL-2» и «IL-10» (BioSource International, США); уровень ФНО- $\alpha$  — с помощью набора реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-Бест» («Вектор-Бест»).

Все результаты представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Сравнение средних значений измеряемых показателей проводили с использованием  $t$ -теста для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми на уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные обрабатывали с использованием стандартного пакета прикладных программ Excel 2003.

## Результаты

При первом клиническом эпизоде кондилом, вызванных ВПЧ 6-го или 11-го типов, уровень

$\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  был соответственно в 4,6; 5,6; 5,7; 1,9 и 1,5 раза выше, концентрация ИЛ-10 — в 2,2 раза ниже, чем у здоровых доноров. При рецидивирующем течении ПВИ, напротив, содержание большинства цитокинов было статистически значимо ниже показателей контроля на фоне повышения уровня ИЛ-10. При этом содержание  $\gamma$ -ИФН было ниже нормы в 9,2 раза (таблица). Выявленные изменения свидетельствуют об активации цитокинового звена противовирусного иммунитета при первом клиническом эпизоде и угнетении цитокиногеназа при рецидивирующей форме кондиломатоза.

Динамическое исследование цитокинограмм пациентов в I группе показало, что через 40 сут после начала лечения индукторами ИФН в крови всех пациентов снижался исходно повышенный уровень  $\alpha$ -ИФН,

$\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ , возрастало содержание ИЛ-10. Концентрация  $\beta$ -ИФН увеличивалась под влиянием йодантипирина и снижалась после лечения циклофероном и амиксином. Циклоферон восстанавливал содержание ИЛ-2 до уровня нормы. В отдаленные сроки наблюдения (3 мес от начала лечения) циклоферон и амиксин нормализовали соотношение цитокинов в крови

(за исключением низкого содержания  $\beta$ -ИФН). У пациентов, принимавших йодантипирин, напряженность цитокиногеназа сохранялась, при этом концентрация  $\beta$ -ИФН оставалась в 3,3 раза выше нормы (таблица).

Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных с папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной ВПЧ 6-го или 11-го типов ( $X \pm m$ )

Показатель	Здоровые доноры	Группа пациентов	До лечения	После лечения		
				А	Б	В
$\alpha$ -ИФН, пг/мл	15,3 $\pm$ 1,1	I	69,9 $\pm$ 5,3****	21,9 $\pm$ 1,8*** 27,9 $\pm$ 2,1****	12,2 $\pm$ 1,0*** 11,9 $\pm$ 0,9***	23,0 $\pm$ 1,9*** 12,3 $\pm$ 1,1***
		II	10,0 $\pm$ 0,9**	26,4 $\pm$ 2,2**** 22,9 $\pm$ 1,9****	13,0 $\pm$ 1,4* 11,5 $\pm$ 1,3	12,3 $\pm$ 1,3 15,5 $\pm$ 1,6*
$\beta$ -ИФН, пг/мл	3,0 $\pm$ 0,6	I	17,2 $\pm$ 1,4****	87,0 $\pm$ 6,1**** 10,0 $\pm$ 0,8****	7,0 $\pm$ 0,7**** 0,2 $\pm$ 0,1****	5,0 $\pm$ 0,6*** 1,8 $\pm$ 0,3***
		II	1,0 $\pm$ 0,3**	87,6 $\pm$ 7,3**** 29,6 $\pm$ 3,4****	2,8 $\pm$ 0,7* 1,0 $\pm$ 0,2**	3,8 $\pm$ 0,9** 2,1 $\pm$ 0,6
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	17,5 $\pm$ 1,4	I	99,1 $\pm$ 7,4****	28,9 $\pm$ 2,1**** 17,1 $\pm$ 1,4***	18,0 $\pm$ 1,4*** 10,0 $\pm$ 1,1****	53,7 $\pm$ 4,2**** 24,1 $\pm$ 1,9****

		II	1,9 ± 0,3***	17,1 ± 1,5*** 28,9 ± 2,1***	4,8 ± 0,7*** 14,8 ± 1,3***	24,1 ± 1,8*** 23,1 ± 1,8***
ИЛ-2, пг/мл	11,9 ± 1,3	I	22,1 ± 1,9***	23,7 ± 2,1*** 23,0 ± 2,0***	13,2 ± 1,5*** 10,7 ± 1,1***	23,0 ± 2,2*** 10,2 ± 1,2***
		II	4,4 ± 0,9***	14,6 ± 1,5*** 23,7 ± 1,8***	3,6 ± 0,5*** 8,9 ± 1,0***	10,2 ± 1,2*** 14,2 ± 1,5***
ИЛ-10, пг/мл	7,2 ± 1,1	I	3,3 ± 0,8**	17,9*** 4,6 ± 1,0*	8,5 ± 1,3 4,9 ± 1,1	12,7 ± 1,5*** 4,1 ± 0,8*
		II	27,7 ± 3,1***	12,1 ± 1,7*** 07,9 ± 1,2***	13,7 ± 1,8*** 16,7 ± 2,1***	14,1 ± 1,7*** 13,7 ± 1,6***
ФНО-α, пг/мл	16,1 ± 1,8	I	23,8 ± 2,3***	6,0 ± 0,9*** 13,1 ± 1,7***	4,8 ± 0,7*** 6,7 ± 1,0***	5,7 ± 0,8*** 24,3 ± 2,4***
		II	5,7 ± 1,0***	37,1 ± 2,7*** 6,0 ± 1,0***	9,5 ± 1,3*** 15,6 ± 1,6***	24,7*** 16,1 ± 1,7***

Примечание. В числителе — показатели через 40 сут, в знаменателе — через 3 мес после начала лечения; \*, \*\*, \*\*\* — достоверность различий относительно соответствующих значений в группе здоровых доноров, до лечения, во II группе. Один, два, три знака соответственно  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  ( $t$ -тест).

Лечение индукторами ИФН больных рецидивирующей формой ПВИ гениталий, ассоциированной с ВПЧ 6-го или 11-го типов, также улучшало цитокиновый статус. Максимальный терапевтический эффект оказывал йодантипирин. Через 40 сут у больных, принимавших этот препарат, в крови повышался уровень α-ИФН в 2,6 раза, β-ИФН — в 87,6 раза, γ-ИФН — в 9 раз, ИЛ-2 — в 3,3 раза, ФНО-α — в 6,5 раза; уровень ИЛ-10 снижался в 2,3 раза относительно показателей до лечения. Динамика содержания цитокинов в данный период исследования под влиянием циклоферона была минимальной, амиксин стимулировал продукцию γ-ИФН, ИЛ-2, ФНО-α и снижал уровень ИЛ-10. Продолжительность эффектов индукторов интерферона была наибольшей у пациентов, лечившихся йодантипирином: даже через 3 мес от начала лечения в крови отмечались признаки повышенной цитокинсинтетической функции иммунокомпетентных клеток. При этом уровень α-, β-, γ-ИФН и ИЛ-2 был выше исходных показателей нормы; концентрация ИЛ-10 снижалась до нормы. Циклоферон и амиксин проявили меньшую эффективность: у больных сохранялся повышенный уровень ИЛ-10. Вместе с тем для циклоферона была характерна положительная динамика показателей γ-ИФН, для амиксина — стабильная γ-ИФН-стимулирующая активность (таблица).

## Обсуждение

Индукторы ИФН существенно влияли на соотношение цитокинов в ранние (40 сут) и отдаленные (3 мес) сроки от начала приема, что имеет важное значение для восстановления баланса Th1- и Th2-зависимых механизмов иммунной защиты. Между Th1 и Th2 существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием их продуктов. Доминирование одного типа хелперов над другим определяет преобладающую форму иммунного ответа [13].

Ключевыми цитокинами, секретируемыми лимфоцитами типа Th1, являются γ-ИФН и ИЛ-2. ИЛ-2 образуется под влиянием антигенов и служит фактором роста Т-клеток, обеспечивает дифференцировку цитотоксических лимфоцитов, вызывает функциональную активацию Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток (естественных киллеров), моноцитов, тканевых макрофагов. γ-ИФН как провоспалительный цитокин активирует макрофаги, обладает противовирусной активностью в результате стимуляции НК-клеток и специфического цитостатического иммунитета, стимулирует образование Th1-лимфоцитов и CD8- (цитотоксических) лимфоцитов, которые вызывают гибель инфицированных клеток и секретируют противовирусные факторы (α-ИФН, ФНО-α) [8, 9, 14].

Лимфоциты типа Th2 стимулируют гуморальный ответ и вырабатывают комплекс цитокинов, в том числе ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10, оказывающих противовоспалительное действие преимущественно за счет антагонизма с γ-ИФН. Так, ИЛ-4 стимулирует пролиферацию и дифферен-

цировку В-лимфоцитов, тормозит освобождение провоспалительных цитокинов; ИЛ-10 ингибирует функциональную активность макрофагов, продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов, активирует биосинтез и высвобождение гистамина и лейкотриенов [4, 8].

ИФН регулируют пролиферативную активность тканей [2].  $\beta$ -ИФН селективно ингибирует транскрипцию  $E_6$  и  $E_7$  матричных РНК ВПЧ, подавляет пролиферацию клеток кожно-мышечной системы, мезенхимальной и эпителиальной тканей (фибробласты этих тканей активно продуцируют  $\beta$ -ИФН) [6]. Повышение концентрации этого цитокина под воздействием индукторов ИФН, особенно йодантипирина, свидетельствует о высоком антипролиферативном потенциале данных препаратов при ПВИ гениталий.

Важную роль в формировании противовирусного иммунного ответа играет основной продукт секреции нейтрофилов ФНО- $\alpha$ . Он стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность иммунокомпетентных клеток, инициирует апоптоз инфицированных клеток, регулирует процессы иммунного воспаления [4, 10]. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  считается одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при его переходе из латентного состояния в фазу клинических проявлений и свидетельствует о прогрессировании заболевания. Угнетение продукции ФНО- $\alpha$  на стадии хронизации инфекционного процесса является результатом глубокой дисрегуляции иммунного ответа.

## Заключение

Таким образом, индукторы ИФН (йодантипирин, циклоферон, амиксин) при ПВИ гениталий, вызванной ВПЧ 6-го и 11-го типов, стимулировали выработку широкого спектра цитокинов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ ), участвующих в реакциях противовирусной защиты. Йодантипирин более выраженно и продолжительно повышал уровень в крови  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, нормализовал содержание ИЛ-10; циклоферон и амиксин повышали уровень  $\alpha$ -,  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ . Динамика уровня цитокинов под влиянием терапии зави-

села от исходного состояния цитокиновой системы: была минимальной при рецидивирующем течении и более выраженной при первом эпизоде инфекции. Положительное влияние индукторов интерферона на статус цитокинов является патогенетическим обоснованием применения этих препаратов в программах лечения ПВИ гениталий, вызванной ВПЧ 6-го или 11-го типов.

## Литература

1. Бурместер Г.Р., Пеццито А. Наглядная иммунология. Пер. с англ. М.: Бином; Лаборатория знаний, 2007. 320 С.
2. Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 С.
3. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. М.: Медиа Сфера, 2007. С. 448—513.
4. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клинич. лаб. диагностика. 1998. № 11. С. 21—32.
- 5.

**Шперлинг Н.В.**

**Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных ПВИ гениталий...**

6. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек // Вестн. дерматологии и венерологии. 2005. № 4. С. 8–12.
7. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. 1998. Т. 43. № 5. С. 28–40.
8. Лепёхин А.В., Саратиков А.С., Пучкова Н.Н. и др. Йодантипирин — новое эффективное средство для профилактики гриппа и других ОРВИ // Сиб. мед. журн. 2000. № 2. С. 19–21.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16–21.
10. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 390 с.
11. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: «Анахарсис», 2003. 96 с.
12. Arany I., Tyring S. Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum // Int. J. STD AIDS. 1998. V. 3. № 2. P. 268–271.
13. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts) // Austral. J. Dermatol. 1998. V. 39. № 1. P. 2–4.
14. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm // Immunol. Today. 1997. V. 18. № 3. P. 263–266.
15. Samuel C.E. Antiviral Actions of Interferons // Clinical Microbiology Reviews. 2001. V. 14. № 4. P. 778–809.

Поступила в редакцию 20.01.2009 г.

#### Сведения об авторах

**Н.В. Шперлинг** — канд. мед. наук, докторант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Шперлинг Наталья Владимировна**, тел.: 8-903-950-08-42, 8-905-990-15-14, e-mail: shperling@mail.tomsknet.ru